MANUAL DE HEMATOLOGIE CLINICA

Ljubomir Petrov
Andrei Cucuianu

CASA CĂRŢII DE ŞTIINTĂ

Manual de HEMATOLOGIE CLINICĂ

Dr. Ljubomir Petrov
Dr. Andrei Cucuianu

Universitatea de Medicină şi Farmacie Cluj
Institutul Oncologic Cluj-Napoca
Clinica de Hematologie

CASA CĂRŢII DE ŞTIINŢĂ
1994

Scanned with OKEN Scanner

Ljubomir Petrov, Andrei Cucuianu
MANUAL DE HEMATOLOGIE CLINICĂ
Ediţia III 1994

Drepturile exclusive pentru editare şi export sînt rezervate
Editurii **CASA CĂRŢII DE ŞTIINŢĂ** Cluj-Napoca,
str.Agricultorilor 20/26, str. Emil Isac 23,
3400, Cluj-Napoca, Romania

Recenzie:
Prof.Dr. IOAN MACAVEI

Tehnoredactare:
NAGY ERIKA
IULIAN ONIJA
Consilier editorial:
Dr. TUDOR CODREANU
Director executiv:
ing. MIRCEA TRIFU

Copyright ©1992, 1993, 1994 Casa Cărţii de Ştiinţă Cluj
Toate drepturile rezervate.
Nici o parte din această lucrare nu poate fi reprodusă sau distribuită în orice formă sau prin orice mijloace sau stocată într-o bază de date fără un accept prealabil în scris al Editurii.

Tiparul executat la Tipografia Casa Cărţii de Ştiinţă Cluj

ing. MARIUS MIHALCA
PETRE SALVAN

Scanned with OKEN Scanner

Cuvînt înainte

În 1991 a luat fiinţă în cadrul UMF Cluj-Napoca catedra de hematologie. Dr. Ljubomir Petrov, conducătorul acestei catedre a publicat deja după un an (1992) un prim manual de hematologie clinică, urmat la scurt timp (1993) de o nouă ediţie completată şi cu un capitol asupra limfoamelor maligne Hodgkin şi non Hodgkin.

Această a treia ediţie a manualului (1994) mai adaugă cîteva elemente noi acumulînd material în vederea realizării în viitor a urării pe care am făcut-o în finalul cuvîntului înainte al primei ediţii: "păstrîndu-şi structura ..., dar completată şi amplificată ar putea constitui baza unui tratat de hematologie".

Manualul actual beneficiează în plus de un curs de transfuziologie şi un capitol cu noţiuni asupra transplantului de măduvă necesar astăzi, cînd din ce în ce mai multe afecţiuni hematologice beneficiază de tratamentul cu grefă de măduvă.

Pentru a corespunde scopului didactic în vederea căruia este editat, s-a adăugat un tabel cu valorile normale ale unor parametrii hematologici şi desene ilustrînd morfologia eritrocitară în diverse stări patologice. De asemenea, urmărind necesitatea unei mai ample documentări a cititorilor s-a adăugat la fiecare capitol o bibliografie selectivă.

Este de apreciat iniţiativa UMF-ului de a pune la dispoziţia în primul rînd a studenţilor a unor astfel de manuale care uşurează mult asimilarea cunoştinţelor de bază indispensabile într-un capitol cu atîtea implicaţii în patologia generală ca hematologia.

Prof.Dr. IOAN MACAVEI

Scanned with OKEN Scanner

I. EXPLORAREA HEMATOLOGICĂ

Etapele diagnosticului bolilor hematologice sînt identice cu cele din alte domenii ale patologiei: anamneză, examen obiectiv, investigaţii paraclinice. Totuşi, explorarea bolnavului suferind de boli hematologice prezintă anumite particularităţi care trebuiesc subliniate. Între afecţiunile sîngelui şi cele ale organelor hematopoetice, pe de-o parte şi afecţiunile altor organe şi ţesuturi pe de altă parte, există o interrelaţie atît de strînsă încît nu există domeniu de patologie care să nu fie implicat în patologia hematologică. Din aceste considerente, diagnosticul hematologic impune, în foarte multe cazuri, o colaborare interdisciplinară. O serie de afecţiuni nehematologice se manifestă cu semne sau şi cu semne de suferinţă hematologică.

Afecţiunile hematologice, la rîndul lor, se pot manifesta cu sau şi cu semne de suferinţă nehematologică. În cele ce urmează doresc să fac numai cîteva exemplificări în cele două sensuri.

MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE ÎN BOLI NEHEMATOLOGICE

Infecţiile: se pot acompania sau pot fi urmate de:

- anemii (infecţii cronice, infecţii acute cu germeni hemolitici)
- leucocitoze
- reacţii leucemoide: neutrofilice, limfocitare, monocitare
- leucopenii
- trombocitopenii, trombocitoze
- eritroblastopenii (infecţii cu parvovirusuri)
- anemii aplastice (hepatită acută virusală, tuberculoză miliară)

Infecţia cu HIV se poate manifesta prin: adenopatii, limfome maligne, citopenii imune, hematopoeză ineficientă.

Infestaţii parazitare:

- reacţii leucemoide eozinofilice
- anemii prin hemoragii digestive (strongiloidoză)
- anemie megaloblastică (botriocefaloză)
- anemie hemolitică (malarie)

Afecţiuni respiratorii:

- anemie feriprivă (hemosideroză pulmonară idiopatică)
- poliglobulie (insuficienţă respiratorie cronică)

Afecţiuni cardiovasculare:

- anemie hemolitică mecanică macro- sau microangiopatică (endocardite, proteze valvulare, unele malformaţii congenitale cardiace, hemangioame cavernoase, vasculite imune, stenoza aortică)

Scanned with OKEN Scanner

■ poliglobulie (cardiopatiile congenitale cianogene, fistule arteriovenoase)

Afecţiuni digestive:

○ anemie prin pierderi de sînge (ulcer gastric sau duodenal, hernie hiatală, polipoză familială PEUTZ-JEGERS, rectocolită hemoragică)

○ anemie prin malabsorbţia unor factori de maturaţie (anemie megaloblastică prin deficit de acid folic, anemie megaloblastică prin malabsorbţie selectivă de vitamina B_{12}, anemie megaloblastică după gastrectomii)

○ anemii hemolitice autoimune (hepatopatii cronice)

În hepatopatiile cronice, anemia poate avea un mecanism complex de producere: deficit de acid folic, hemoliză autoimună, sechestrare splenică, hemoragii digestive din varice esofagiene sau dintr-un ulcer duodenal.

Afecţiuni endocrine:

☐ anemie (hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă hipofizară)

☐ poliglobulie (sindrom Cushing)

Afecţiuni renale:

* anemie (insuficienţă renală cronică, hematurii repetate)

* poliglobulie (tumoră renală, hipoxie renală prin stenoza arterei renale)

Afecţiuni reumatismale, boli de colagen:

○ adenopatii: (lupus eritematos sistemic)

○ anemie (hemolize imune, anemie cronică simplă)

○ leucopenii şi trombocitopenii autoimune

○ anticoagulanţi circulanţi (lupus eritematos sistemic)

Afecţiuni metabolice:

- anemie megaloblastică refractară la vitamina B_{12} (aciduria orotică - anomalie a metabolismului pirimidinic)
- anemie megaloblastică prin deficit de acid folic (deficit de dihidrofolat-reductază)
- poliglobulie (deficit congenital de methemoglobin NADH - reductază)
- sindrom hemoragipar (hipo- sau avitaminoze K, scorbut)

Afecţiuni neoplazice:

● adenopatii (metastatice)

● anemie prin diferite mecanisme (hemoragii, hemoliză, insuficienţă medulară)

● reacţii leucemoide

● gamopatii monoclonale

● sindroame hemoragipare (coagulopatie de consum)

● poliglobulii (tumori renale, hepatom)

Afecţiuni cutanate:

○ anemie megaloblastică prin deficit de acid folic (dermatoze exfoliative)

Afecţiuni ale SNC:

☐ poliglobulie (hemangiom cerebelos)

Scanned with OKEN Scanner

MANIFESTĂRI NEHEMATOLOGICE ÎN AFECŢIUNI HEMATOLOGICE

Respiratorii:

- dispnee (anemie, pleurezie, adenopatii mediastinale, afectarea parenchimului pulmonar prin limfome, leucemii)
- tuse (adenopatii mediastinale, pleurezii)

Cardiovasculare:

* tromboflebite (leucemii, trombocitemie esenţială)
* angină pectorală (anemii)
* claudicaţie intermitentă (policitemia vera)
* Eritromelalgie (trombocitemie hemoragică, policitemia vera)
* insuficienţă cardiacă (anemii, amiloidoză secundară gamopatiilor monoclonale, determinări leucemice)
* pericardite (leucemii, limfome)
* HTA (policitemia vera)

Osteoarticulare:

- artrită (cu uraţi, pirofosfat de calciu, complexe imune) în leucemii acute, leucemie granulocitară cronică, mielom
- dureri osoase (leucemii, mielom, MMM)
- fracturi osoase patologice (mielom)
- modificări ale masivului facial (anemie hemolitică congenitală)

Renale:

- sindrom nefrotic (gamopatii monoclonale, limfome, leucemii)
- insuficienţă renală (mielom)
- litiază renală (hiperuricemie în leucemii)

Genitale:

- priapism (leucemie granulocitară cronică)
- retenţie de urină: sindrom de compresiune medulară (prin limfome), sindrom de coadă de cal (leucemii acute), sindrom neuroanemic (anemie Biermer)
- tumori testiculare, ovariene (limfome, LAL - leucemie acută limfoblastică)

Neurologice:

- meningite (leucemie acută, limfome limfoblastice)
- paralizii de nervi cranieni (leucemie acută)
- polinevrite (gamopatii monoclonale, anemie)
- mieloza funiculară (anemie Biermer)
- stări confuzionale, comă (poliglobulie, anemie severă, sindrom de hipervîscozitate, hipercalcemie, hemoragii cerebrale)

Scanned with OKEN Scanner

● sindrom de compresiune medulară (limfome maligne, mielom multiplu), Ischemie cerebrală tranzitorie (boala Moskowitz)

Oftalmologice:

○ diplopie (leucemii acute, limfome)
○ hemoragii retiniene, exudate (leucemii, mielom, macroglobulinemie Waldenström)
○ fundus paraproteinemicus (dilatări şi îngustări ale venelor retiniene, exudate) - mielom, macroglobulinemie Waldenström
○ infiltraţia glandelor lacrimale (limfome, leucemie limfatică cronică)

Digestive:

☐ diaree (anemie Biermer, limfomul mediteranean)
☐ hemoragii digestive (limfome, rar leucemii)
☐ ocluzie intestinală (limfome)
☐ perforaţii digestive (limfome, leucemii)
☐ peritonite (limfome maligne, leucemii)

ORL:

- epistaxis ¦ trombocitemii de diferite cauze,
- gingivoragii ¦ boală von Willebrand, trombopatii
- hipertrofii gingivale (leucemii acute)
- ulceraţii bucale, amigdaliene - leucemie acută, anemie aplastică
- glosite (anemie Biermer, anemie feriprivă)
- tumori rinofaringiene (LLC, limfome)
- anosmie, halucinaţii olfactive (anemie Biermer)

Cutanate:

* prurit (limfom Hodkin, sindrom Sezary, policitemia vera)
* eritrodermie (LLC - leucemie limfatică cronică, sindrom Sezary)
* ulceraţii cutanate (siclemie, anemie hemolitică microsferocitară congenitală)
* psoriazis
* ichtioză (LGC - leucemie granulocitară cronică, limfom Hodkin)
* leucemide, limfome cutanate
* sindrom SWEET (leucemii acute)
* herpes zoster (limfome, leucemie limfatică cronică)

Endocrine:

■ diabet insipid (leucemii, histiocitoze)
■ infiltraţii tiroidiene (limfome primitive tiroidiene, determinări secundare limfomatoase)

Etapele de diagnostic sînt identice cu cele din alte afecţiuni: anamneză, examen obiectiv, investigaţii paraclinice dirijate, însă cu anumite particularităţi asupra cărora ne oprim puţin.

Scanned with OKEN Scanner

ANAMNEZA

Antecedentele heredocolaterale: prezintă importanţă în:

- anemii hemolitice: corpusculare, enzimatice, hemoglobinopatii, talasemii.
- sindroame hemoragipare:
  - vasculopatii (boala RENDU-OSLER, sindromul EHLERS-DANLOS, HIPPEL-LINDAU)
  - trombopatii (trombastenia GLANZMANN, sindromul BERNARD SOULIER, alte trombopatii congenitale)
  - coagulopatii (hemofilia A, B, deficite ale altor factori de coagulare)
  - boala von Willebrand
- leucemia limfatică cronică, limfome maligne (în care se constată uneori tendinţa de aglomerare în unele familii).

Antecedentele personale patologice:

- boli infecţioase repetate (LLC, mielom)
- hemoragii postextracţionale (hemofilii)
- intervenţii chirurgicale (gastrectomie, enterectomie)
- mononucleoza infecţioasă (factor de risc pentru limfomul Hodkin ?)
- boala ulceroasă (asociată relativ frecvent cu poliglobulia vera, LGC).

Antecedente personale fiziologice:

- ciclu menstrual, sarcini

Noxe:

- tabagism (poliglobulie secundară, evoluţie mai severă a leucemiei granulocitare cronice)
- alcoolism (anemii carenţiale sau prin hipoplazie eritroblastică)
- profesionale: benzen, Pb, radiaţii ionizante, solvenţi, detergenţi (risc de anemie aplastică, leucemie acută, LGC)
- medicamente (cloramfenicol - insuficienţă medulară, leucemie acută; piramidon - agranulocitoză; aspirină - hemoragie digestivă, accentuarea unor deficite funcţionale plachetare; penicilina, chinidina - anemie hemolitică; anticoagulante - manifestări hemoragipare; tratamente imunosupresive - insuficienţe medulare, limfome, leucemii).

Istoricul bolii:

- simptome de ordin general:
  - frison (hemoliză severă)
  - febra, transpiraţii, scădere în greutate (semne de evolutivitate într-un limfom malign)
  - dureri la nivelul ganglionilor după consum de alcool (boala Hodkin)
  - astenie (anemie, limfome)

Scanned with OKEN Scanner

● simptome specifice:
- cutanate: prurit (boala Hodkin), leucemide, determinări limfomatoase
- neurologice: sindrom de cordon posterior şi lateral (anemie Biermer), meningită blastică
- digestive: cavitatea bucală - glosită (anemie Biermer, anemie feriprivă)
- respiratorii: dispnee, insuficienţă respiratorie (anemii, leucemii)
- cardiovasculare: tahicardie, palpitaţii, insuficienţă cardiacă (anemie, leucemie)
- renale
- osoase, articulare: dureri osoase în leucemii, mielom
- ritmul de creştere a adenopatiilor (aprecierea gradului de malignitate a limfomelor)

EXAMENUL OBIECTIV:

Tegumente şi mucoase:
■ paloare (anemie)
■ rubeoză (poliglobulii)
■ icter (anemii hemolitice)
■ peteşii (trombocitopenie, disglobulonemii)
■ echimoze, sufuziuni (coagulopatii)
■ teleangiectazii (boala RENDU-OSLER)
■ melanodermii (polipoza familială)
■ ulceraţii la nivelul gambelor în anemii hemolitice, congenitale (siclemie, microsferocitoza ereditară)
■ urme de grataj (boala Hodgkin)
■ lizereu gingival BRUNTON (saturnism cronic)
■ hipertrofie gingivală (LA cu componentă monocitară)
■ ulceraţii gingivale (agranulocitoze)
■ atrofia mucoasei linguale (anemie Biermer, anemie feriprivă)
■ hipertrofii amigdaliene (limfome, LLC)
■ ulceraţii amigdaliene (agranulocitoze)

Fanere:
- unghii (friabile, platonichie, choilonichie) ¦ anemie
- păr rar, friabil ¦ feriprivă

Sistem osteoarticular:
○ sensibilitate osoasă - circumscrisă, difuză (leucemii, limfome, mieloame)
○ modificări la nivelul articulaţiilor (artrită-leucemii; hemartroză-hemofilii)
○ tumori osoase (mielom)
○ craniu în turn, boltă ogivală, proeminenţa oaselor malare (în anemii hemolitice congenitale)

Scanned with OKEN Scanner

Aparat respirator:
○ lărgirea matităţii mediastinale ¦ limfome
○ sindrom pleural ¦ leucemii
Aparat cardiovascular:
□ sindrom de venă cavă superioară (limfome mediastinale)
□ sufluri "anemice" (disfuncţie de pilieri în diferite anemii)
□ sindrom pericardic (limfome, leucemii)
□ semne stetacustice sugestive pentru o cardiopatie congenitală sau dobîndită corelabilă cu o afecţiune hematologică.
Aparat digestiv:
■ tumori ¦ limfome
■ mase ganglionare abdominale ¦
■ hepatomegalie ¦ leucemii, limfome,
■ splenomegalie ¦ anemii hemolitice
Aparat urogenital:
* priapism (LGC)
* tumori testiculare (leucemii, limfome)
Sistem nervos:
● paralizii de nervi cranieni ¦ leucemii
● reflexe patologice ¦ limfome
● rigiditatea cefei (hemoragie subarahnoidiană, meningită blastică)
Sistem limfoganglionar:
- sediu
- dimensiune (în cm)
- sensibilitate
- consistenţă
- raporturi anatomice

Datele anamnestice şi examenul obiectiv de cele mai dese ori ne orientează într-o direcţie. Urmează efectuarea investigaţiilor paraclinice dintre care unele sînt sau ar trebui să fie obligatorii pentru orice pacient, indiferent de acuzele cu care se prezintă.

♦ *INVESTIGAŢII*

● **Numărătoarea elementelor figurate:** manual sau, de preferat, automatizat. Atenţie la posibilele erori.
● **Determinarea hemoglobinei**
● **Determinarea hematocritului**
● **Calculul indicilor eritrocitari** (vezi detalii în capitolul ANEMII)
● **Examinarea frotiului colorat** (MAY-GRUNWALD-GIEMSA) sau, la nevoie, coloraţii speciale. Se va urmări:

Scanned with OKEN Scanner

■ **Formula leucocitară.** Deseori este suficientă pentru stabilirea diagnosticului:
  - ■ leucemie limfatică cronică (monotonie de elemente reprezentate de limfocite morfologic normale, prezenţa de umbre nucleare Gumprecht)
  - ■ leucemia granulocitară cronică (granulocite imature şi intermediare, cozinofilie, dar mai caracteristic bazofilie)
  - ■ metaplazie mieloidă cu mielosclerozâ (elemente intermediare din seria granulocitară, eritroblaşti şi prezenţa de hematii în "lacrimă" = dacreocite)
  - ■ leucemii acute (elemente imature, nucleolate).

■ **Seria roşie:** Modificările care se urmăresc pe frotiu:
- anizocitoză (inegalitate de volum)
- poichilocitoză (inegalitate de formă)
- policromatofilie (inegalitate de coloraţie).
- concentratia şi distribuţia Hb (sferocite, eritrocite hipercrome, hematii în semn de tras la ţintă, anulocite).
- dispoziţia particulară (hematii în fişicuri)

■ **Aprecierea trombocitelor** (număr, aglomerări, dimensiuni)

● **Numărarea reticulocitelor** (coloraţie albastru crezil).

● **VSH este accelerat** într-o serie de afecţiuni hematologice. Un VSH accelerat la valori de peste 100mm deja în prima jumătate de oră sugerează, fără să fie absolut caracteristică, o gammopatie monoclonală. VSH scăzut: poliglobulii.

● **Preparate native necolorate:** examinare la contrast de fază în cazul suspiciunii de leucemie cu celule păroase.

● În caz de leucopenii marcate se va efectua concentratul eucocitar.

● **Examenul măduvei osoase:**

* Puncţia sternală. Coloraţia frotiului medular (May-Grunwald-Giemsa). În anumite situaţii coloraţii speciale: coloraţia Perls pentru fier, citochimie în caz de leucemii pentru identificarea tipului celular.

* Biopsia osteomedulară: oferă o imagine în ansamblu asupra mezenchimului şi parenchimului. Coloraţie hematoxilină- eozină, coloraţie pentru fibrele de reticulină (Gomori). Celularitatea se poate aprecia cel mai corect morfometric.

● **Microscopia electronică** - indicaţii speciale. (leucemia cu celule păroase)

● **Ultramicroscopia în "baleiaj"** - imagine cvasitridimensională.

● **Utilizarea** mai nou a **anticorpilor monoclonali** pentru o mai bună caracterizare a celulelor implicate în proliferarea malignă.

● **Examinări imagistice:**
- o examinări radiologice: torace, tub digestiv, schelet
- o ecografia
- o limfografia
- o tomografia computerizată.

Scanned with OKEN Scanner

- **Examinări radioizotopice:**
  - imagistice (scintigrafii)
  - explorări funcţionale:
    - determinarea duratei de viaţă a hematiilor prin metoda izotopică cu ^{51}Cr
    - determinarea duratei de viaţă a trombocitelor cu seleno- metionină
    - testul Schilling
    - explorarea hematopoiezei şi a eritrocineticii cu izotopul ^{59}Fe.
- **Examinări biochimice:**
  - de rutină (renale, hepatice, sideremie, siclerofilină, feritină)
  - de specialitate în funcţie de afecţiunea în cauză:
    - rezistenţa globulară osmotică
    - testul de autohemoliză
    - testul HAM
    - LDH
    - calcemie
    - uricemie
    - dozarea vitaminei B_{12}
- **Examinări imunologice:**
  - * electroforeză
  - * imunelectroforeză
  - * IDR la tuberculină
  - * determinarea subpopulaţiilor limfocitare
  - * analiza fenotipului celular cu anticorpi monoclonali
  - * anticorpi antieritrocitari
  - * anticorpi antitrombocitari
- **Examinări genetice:**
  - efectuarea cariotipului
    - valoare diagnostică (LGC, limfome)
    - valoare prognostică (LA, limfome, sindroame mielodisplazice)
- **Puncţie ganglionară:** utilă ca screening în condiţii de ambulanţă. Permite excluderea: formaţiunilor chistice, adenopatiilor supurate, metastatice. Nu poate înlocui biopsia.
- **Biopsia ganglionară:** OBLIGATORIE pentru diagnosticul histopatologic în limfome.
- **Metode chirurgicale:** stadializare prin laparotomie exploatorie şi splenectomie în limfomul Hodgkin.
- **Endoscopie:** diagnosticul preoperator al limfomelor primitiv digestive, a determinărilor secundare digestive în cadrul hemopatiilor maligne.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Babior B. M., Stossel T. P.: Hematology. A patho-phisiological approach. Ed. Churchill Livingstone New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990
2. Bernard J.: Hématologie. Masson. Paris, 1990
3. Bagby C. G.: Hematologic aspects of systemic disease. Hematology/Oncology Clinics of North America 1:167-354, 1987. W. B. Saunders Co. Philadelphia.
4. Lotholary A., Cossee M., Gamelin E., Farra F.: Les syndromes paraneoplastiques. Bull. Cancer. 80: 177-191, 280-293
5. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New York, 1990
6. Wintrobe M.: Clinical Hematology. Lea & Febiger Philadelphia, 1993

Scanned with OKEN Scanner

II. HEMATOPOIEZA NORMALĂ

Hematopoieza, procesul formării celulelor sanguine, începe *în sacul vitelin* în săptămîna 3-4 de sarcină prin diferenţierea celulelor mezoblastice în celule stem hematopoietice. Activitatea hematopoietică a sacului vitelin este de scurtă durată, ajungînd la valori neglijabile în luna a 3-a de viaţa intrauterină. Declinul hematopoiezei mezoblastice este acompaniat de *creşterea marcată a hematopoiezei în ficat* prin diferenţierea celulelor mezenchimale ale acestui organ în celule stem hematopoietice sau prin colonizarea acestuia prin celule stem migrate din sacul vitelin. *Hematopoieza hepatică*, maximă în luna a 3-a, scade începînd din luna a 6-a pîna la naştere. Perioada hepatică se caracterizează prin formarea tuturor elementelor figurate, incluzînd hematiile, leucocitele şi trombocitele. Activitatea hematopoietică în această fază este amplificată de contribuţia splinei şi a măduvei osoase, deşi splina este mai activă pe linia limfoidă, precum şi de timus şi ganglionii limfatici care produc numai limfocite. *Activitatea hematopoietică splenică* este de scurtă durată (din luna a 3-a pînă în luna a 6-a). *Măduva osoasă* începe să producă elemente figurate în luna a 5-a, devenind din luna a 7-a cel mai important sediu al hematopoiezei, iar dupa naştere este - exceptînd unele condiţii patologice - singurul sediu al hematopoiezei. Ficatul şi splina îşi păstrează potenţialul hematopoietic, devenind sedii extramedulare ale hematopoiezei în condiţii patologice, după cum se va vedea din studiul patologiei hematologice.

La naştere, măduva hematopoietică (roşie) este ubicvitară însă, progresiv, activitatea hematopoiezei se restrînge şi, începînd din adolescenţă, este reprezentată de măduva conţinută în oasele late, vertebre, stern, coaste, zonele epifizare ale oaselor lungi. Adultul normal posedă aproximativ 1,7 litri de măduvă.

Din punct de vedere *structural*, măduva este împărţită într-un spaţiu extravascular - sediul hematopoiezei - şi un spaţiu intravascular reprezentat de sinusuri. *Funcţional*, măduva este în acelaşi timp un organ al hematopoiezei şi un organ reticuloendotelial.

Proliferarea, diferenţierea şi maturarea celulelor are loc într-un sistem format din adipocite, fibroblaşti, macrofage, vase sanguine şi o reţea de sinusuri. Acest ţesut de susţinere, cu funcţii nutritive, în concepţia actuală, are un rol important în producerea unor factori care reglează proliferarea şi diferenţierea celulelor hematopoietice primitive. Complexul de celule stromale şi factori de creştere alcătuiesc micromediul de stimulare.

Pentru a ajunge în circulaţie, celulele hematopoietice trebuie să traverseze peretele sinusal; pentru aceasta, celulele trebuie să posede o anumită deformabilitate, plasticitate, însuşiri care se accentuează pe măsura maturării lor. Celulele imature, datorită rigidităţii lor, nu au capacitatea de a străbate peretele sinusal, astfel că ele rămîn în spaţiul extravascular. Celulele endoteliale sinusale produc şi factori de creştere.

Măduva hematogenă rezolvă o sarcină fantastică, oferind, în funcţie de diversele necesitaţi fiziologice, celule de diverse tipuri şi număr corespunzător. Zilnic,

Scanned with OKEN Scanner

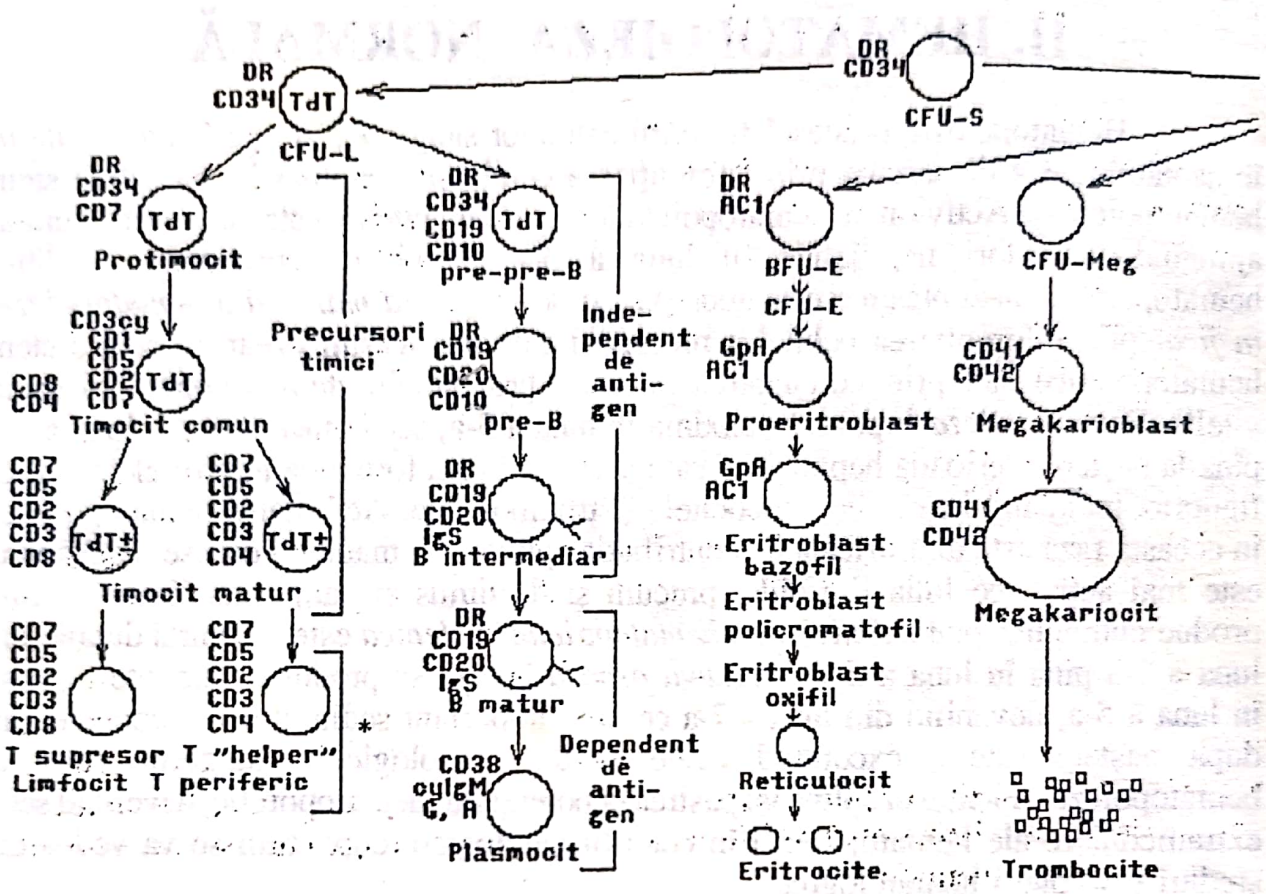


Fig.1 *Reprezentarea schematică a hematopoiezei*

măduva aruncă în circulaţie 1 miliard de granulocite, 2,5 miliarde de hematii şi 2,5 miliarde de trombocite pe kilogramcorp. Acest lucru este posibil datorită existenţei şi ierarhizării unor celule cu capacitate de autoreînnoire, proliferare, diferenţiere şi maturare diferite. În vîrful acestei ierarhii se află *celula stem pluripotentă hematopoietică.*

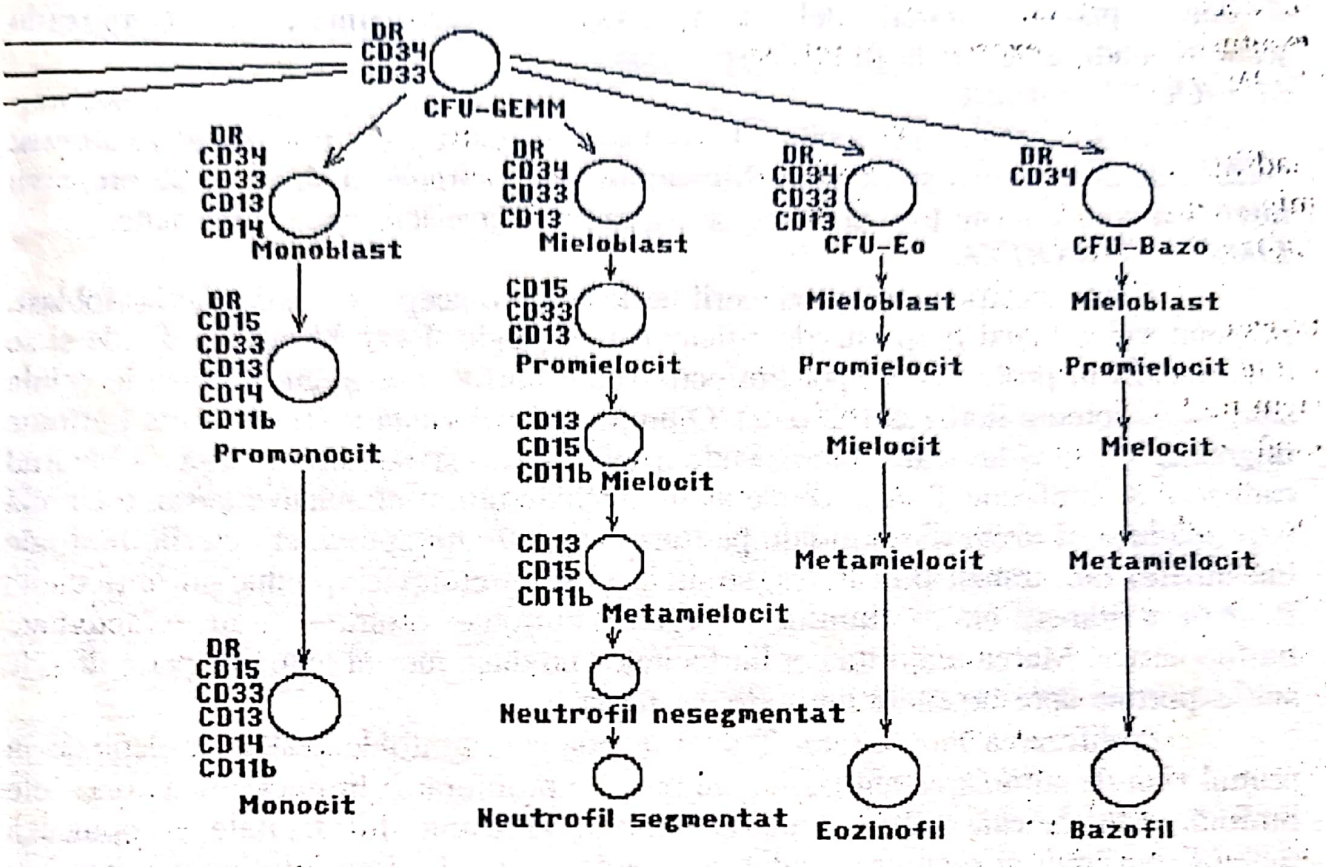
Această celulă, prin definiţie, este capabilă să producă în splina şoarecelui iradiat cu doze supraletale şi infuzat cu celule medulare singenice colonii eritroide, granulocitare, megacariocitare, chiar şi limfoide, pure sau mixte. Aceste celule care se numesc **unităţi formatoare de colonii splenice** nu s-au putut demonstra nemijlocit la om prin metoda coloniilor splenice.

O celulă primitivă cu proprietăţi asemănătoare unităţii formatoare de colonii splenice (CFU-s) s-a identificat în culturi medulare umane, fiind denumită **unitate formatoare de colonii blastice** (CFU-Blast). Celula este identică celulei stem pluripotente.

Celula stem pluripotentă nu este identificabilă morfologic, dar se ştie că seamănă cu o celulă limfoidă, fără prezenta caracterelor identificabile ale celulelor B, T sau monocit.

La un moment dat (probabil după un anumit tipar), celula stem se autoreînnoieşte sau se diferenţiază dînd naştere celor două *celule stem multipotente*: mieloidă (CFU-GEMM) şi limfoidă (CFU-L).

Scanned with OKEN Scanner



Legenda: CFU-: colony forming unit (unitate formatoare de colonii, celula stem)
CFU-S: CFU-spleen (celula stem multipotentă); -L: limfoida; -E: eritroida
-Meg: megakariocitara; GEMM: granuloeritromegakariomonocitara (mieloida)
-Eo: eozinofila; -Bazo: bazofila
CD: cluster of differentiation (clasa de diferentiere)
DR: antigen HLA-DR; AC1: anhidraza carbonica 1; GpA: glicoforina A
TdT: deoxinucleotidil transferaza terminala
cy: citoplasmatic; IgS: imunoglobulina de suprafata
MR: mouse RBC rosetting (rozetare cu eritrocite de soarece)
*: limfocite T mature

Celula stem multipotentă mieloidă (CFU-GEMM, GEMM = granulo-eritro-megacario-monocitară), prin diferenţiere, dă naştere seriilor: roşie (CFU-E), granulo-monocitară (CFU-GM) şi megacariocitară (CFU-Meg).

Din celula stem limfoidă rezultă progenitorii limfocitelor B şi T. După transformarea blastică, finală a celulelor progenitoare angajate iau naştere precursorii, primele celule identificabile morfologic: proeritroblastul, mieloblastul, megacarioblastul şi limfoblastul. Aceşti precursori se divid, se maturizează şi dau naştere produsului final al hematopoiezei: celulele sanguine circulante.

GRANULOPOIEZA

Timpul de tranzit de la stadiul de mieloblast la granulocitul circulant este

Scanned with OKEN Scanner

de două săptămîni. Granulocitele rămîn în sînge 6-8 ore înainte de a se mobiliza în ţesuturi, unde îsi exercită funcţiile specifice.

MONOCITOPOIEZA

Producerea de monocite - fie din mieloblast, fie din monoblast - parcurge stadiile de promonocit şi monocit. Monocitul matur circulă în sînge 16-36 ore, apoi migrează spre diferite ţesuturi unde se transformă în macrofage şi histiocite.

LIMFOCITOPOIEZA

Calea tradiţională a producerii de limfocite începe în stadiul de limfoblast, progenitorul cel mai timpuriu identificabil morfologic. Limfoblastul se divide şi se maturizează în prolimfocit, apoi limfocit. Toate limfocitele îşi au originea în celula stem multipotentă limfoidă (CFU-L). O proporţie nedefinită de celule stem limfoide migrează din măduvă în timus, unde proliferează şi se diferenţiază dobîndind caractere de limfocite T. Alte celule stem limfoide rămîn în măduvă şi/sau recirculă între măduvă şi teritoriile limfoide periferice (ganglioni, splină, structurile limfoide intestinale) fără tranzit prin timus, se divid şi se diferenţiază producînd limfocitele B. Atît măduva, cît şi timusul - organe limfoide centrale - au o activitate limfopoietică. Marea majoritate a limfocitelor produse mor şi numai o parte din ele sînt exportate spre organele limfoide periferice.

Proliferarea limfocitelor T şi B în organele limfoide periferice depinde în primul rînd de stimularea antigenică, în timp ce proliferarea limfocitelor în organele limfoide centrale este independentă de stimulul antigenic. Limfocitele B populează foliculii limfatici şi regiunea medulară a ganglionilor limfatici, foliculii primari şi pulpa roşie a splinei şi regiunile foliculare ale ţesutului limfoid asociat tubului digestiv. Limfocitele T populează regiunea paracorticală a ganglionilor limfatici, regiunea periarteriolară a splinei şi regiunile interfoliculare ale ţesutului limfoid asociat tubului digestiv.

ERITROPOIEZA

Producerea de reticulocite din proeritroblast durează 3-5 zile. Înainte de a părăsi măduva, reticulocitele petrec 1-2 zile la acest nivel. În sîngele periferic, după 1-2 zile pierd reticulul endoplasmatic dînd naştere eritrocitelor. Eritrocitul matur are o durată de viaţă de 120 zile.

TROMBOCITOPOIEZA

Megacarioblastul provenit din CFU-Meg dă naştere prin 1-2 endomitoze şi maturare promegacariocitului. Continuarea endomitozei şi a maturaţiei dă naştere megacariocitului cu 8,16 sau 32 nuclei. Cînd megacariocitul se maturează şi devine intens granular, mici fragmente se rup şi sînt lansate în circulaţie sub formă de trombociţi. O treime din trombociţi se află în splină, iar două treimi se află în circulaţie. Trombociţii supravieţuiesc în circulaţie 8-10 zile.

ALTE CELULE ÎN MĂDUVA OSOASĂ.

În afară de celulele descrise mai sus, în măduva osoasă se mai găsesc celule reticulare, osteoblaşti, osteoclaşti, neutrofile, eozinofile tisulare, mastocite şi lipocite.

Scanned with OKEN Scanner

REGLAREA HEMATOPOIEZEI

Menţinerea numărului şi proporţiei de elemente la parametrii normali precum şi adaptarea la diferite solicitări sînt rezultatul unor mecanisme de reglare extrem de complexe. Componentele care interacţionează funcţional în cadrul acestor mecanisme sînt teoretic împărţite în 5 compartimente:

1) Micromediul
2) Celulele stem
3) Celulele progenitoare
4) Celulele mature
5) Celulele accesorii

1) Micromediul - complex de celule şi factori indispensabili pentru menţinerea şi reglarea celulei stem: celule endoteliale, fibroblaşti, adipocite, macrofage şi celule reticulare adventiţiale, citochine.

2) Celulele stem - celule caracterizate printr-o capacitate de autoreînnoire şi diferenţiere în celule progenitoare.

3) Celulele progenitoare - celule cu capacitate de autoreînnoire limitată însă cu o exprimată capacitate de diferenţiere.

4) Celulele mature - celule sanguine circulante şi precursorii lor identificabili morfologic.

5) Celulele accesorii - limfocite T, natural killer (NK) şi monocite.

Între aceste compartimente există interacţiuni directe (contact celulă-celulă) şi indirecte prin mediatori elaboraţi de unele celule (din compartimentul micromediului şi cel al celulelor accesorii). Mediatorii, numiţi citokine, sînt polipeptide produse de celulele activate şi influenţează proliferarea, diferenţierea şi starea de activitate a diferitelor celule. Acţiunea lor este sinergică sau aditivă, fără a se limita la influenţarea unei singure linii celulare. Majoritatea au capacitatea de a induce alte citokine. Citokinele implicate în imunoreglare sau în proliferare celulară se împart în mai multe grupe: factori hematopoietici de creştere ("growth factors"), interleukine, interferoni, factori de necroză tumorală (TNF), etc. Principalele citokine, sinonimele lor şi localizarea cromozomială a genelor care codifică producerea lor sînt prezentate în tabelul de mai jos.

Factorii de creştere hematopoietici şi interleukinele sînt principalii stimulatori ai hematopoiezei, în timp ce interferonul gamma, factorul de necroză tumorală, TGF-beta sînt principalii inhibitori.

- **IL3 (multiCSF)**, secretată de limfocitul T:

a) stimulează formarea coloniilor de granulocite, macrofage, eozinofile şi mastocite în vitro.

b) acţionează sinergic cu EPO şi CSF-HPP (factorul de stimulare al colonii cu potenţial proliferativ ridicat).

c) induce intrarea în ciclu a CFU-S şi a celulelor blastice.

d) stimulează singură sau împreună cu alţi factori de creştere producerea tuturor celulelor mieloide in vivo.

Scanned with OKEN Scanner

CITOKINE IMPLICATE ÎN IMUNOREGLARE ŞI HEMATOPOIEZĂ

Familie	Molecule	Sinonime	Localizare cromozomială	Greutate moleculară (kd)
1. Factori de creştere	Multi-CSF GM_CSF G_CSF M_CSF EPO	IL-3 CSF-Alpha CSF-Beta CSF-1	5q23q31 5q21q32 17q11q22 5q33 7q11q22	41-28 14-35 18-22 47-74 34-39
2. Inter-leukine	IL-1 IL-2 IL-3 IL-4 IL-5 IL-6	Hematopoietina TCGF Multi_CSF BSF-1 BCGF-II,TRF BSF-2	2q14 4q26q28 5q23q31 5q 5q 7q	31;17 15;5 14-28 15;1 12-18 24
3. Interferoni	IFN-alfa IFN-beta OFN-gamma	Leucocyte IFN Fibroblast IFN Imune-IFN	9 9 12	18-20 23 20-25
4. Factori de necroză tu	TNF-alfa TNF-beta	caşectina limfotoxina	6 6	17 25
5. Altele	PDGF TGF-alfa TGF-beta			

CSF - colony-stimulating factor; **GM** - granulo-mono;
BSF - B-cell stimulatory factor; **TCGF** - T-cell growth factor;
TRF - T-cell replacing factor; **PDGF** - platelet-derived growth factor;
TGF - transforming growth factor; **kd** - kilodalton;
Epo - eritropoietină; **BCGF** - B-cell growth factor

- **GM-CSF (CSF-alpha)**

a) stimulează formarea coloniilor granulocitare şi macrofagice în vitro.

b) acţionează sinergic cu alţi factori, stimulînd coloniile magacariocitare, blastice şi BFU.

c) augumentează funcţiile granulocitului neutrofil.

d) inhibă mobilitatea neutrofilului matur.

e) creşte citotoxicitatea şi sinteza de leucotriene a eozinofilelor mature.

Scanned with OKEN Scanner

f) stimulează producţia în vivo a granulocitelor, macrofagelor şi probabil a trombocitelor.

- **G-CSF(CSF-beta)**

a) stimulează formarea coloniilor granulocitare în vitro.

b) acţionează sinergic cu IL3, GM-CSF şi M-CSF stimulînd coloniile megacariocitare, granulocito-macrofagice şi coloniile cu potenţial proliferativ ridicat (HPP-CFU, High proliferative potenţial-CFU)

c) stimulează proliferarea şi maturarea unor celule maligne, cum ar fi celulele leucemice şi ale unor tumori solide, stimulează producerea in vivo a granulocitelor şi creşte activitatea funcţională a granulocitelor.

- **M-CSF(CSF1)**, secretat de macrofage, celule endoteliale, fibroblaşti

a) stimulează formarea coloniilor macrofagice in vitro.

b) acţionează sinergic cu alţi factori de creştere în formarea coloniilor in vitro.

c) menţine supravieţuirea macrofagelor diferenţiate in vitro.

d) stimulează unele funcţii ale macrofagelor: activitatea antitumorală, secreţia activatorilor de plasminogen, reducerea oxigenului.

- **EPO (eritropoietina)**, secretată de celulele interstiţiale renale

a) stimulează eritropoieza in vivo

b) mediază controlul feed-back al eritropoiezei

Mai puţin caracterizate sînt : IL1, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7.

- **IL1 (hematopoietina 1)** - produsă de macrofage; sensibilizează celula stem la acţiunea multi CSF.

- **IL2 (TCGF)**, secretată de limfocitul T helper;

a) induce proliferarea limfocitului T, proliferarea şi diferenţierea limfocitului B

b) creşte citotoxicitatea monocitelor şi stimulează activarea celulelor efectoare citolitice nespecifice (killer activat de limfokine - LAK)

- **IL4 (BCGF)**:

a) stimulează intrarea în ciclu a limfocitului B, în cooperare cu anticorpi anti IgM.

b) stimulează limfocitul T helper.

c) acţionează sinergic cu G-CSF în proliferarea coloniilor granulo-macrofagice.

- **IL5** - factor de creştere a eozinofilelor.
- **IL6** - stimulează bazofilele
- **IL7** - are următoarele acţiuni:

a) stimulează limfocitele T periferice

b) reglează proliferarea celulelor blastice din LAL

Scanned with OKEN Scanner

- **IL8** (MDNCF - monocyte derived neutrophil chemotactic factor sau NAF - neutrophil activating factor)

- este produsă de leucocitele activate, fibroblaşti, celule endoteliale sub acţiunea IL1;

- principala ţinta este neutrofilul. IL8 este responsabilă de activitatea *chemotactică care era atribuită interleukinei 1*

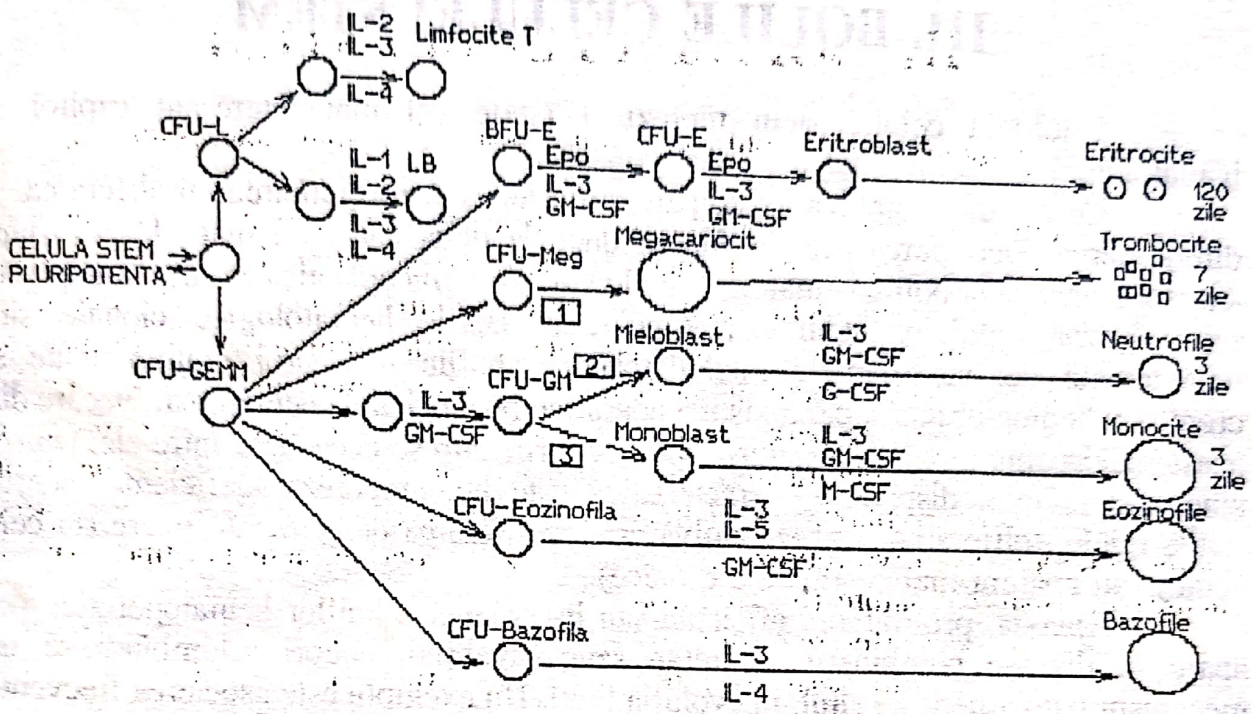
1. Factorul celulei stem (stem cell factor - SCF) numit şi factor de creştere a mastocitului sau c-kit Ligand este un factor de creştere descris recent. SCF stimulează progenitorii hematopoietici imaturi şi acţionează sinergic cu G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL3 şi IL6. SCF este totodată şi ligandul unei oncogene celulare transmembranale: c-kit (omologul celular al genei transformatoare a virusului sarcomului felin: V-kit).

Factorii de creştere acţionează asupra celulei ţinta prin intermediul receptorilor. Informaţia culeasă de receptor este transmisă nucleului prin transductoarele de semnale şi este urmată de reglarea genelor care mediază proliferarea celulară. Citokinele "libere" secretate de celulele stromale par să nu aibe rol major în hematopoieză. Stimulii necesari hematopoiezei sînt localizaţi pe suprafaţa (membrana) celulelor stromale. Moleculele de matrice extracelulară situate pe un pol al membranei celulelor stromale sechestrează şi prezintă sub formă activă factorii de creştere celulelor ţintă.

Factorii de creştere nu sînt uniform distribuiţi în măduvă. Există populaţii de celule stromale care secretă preferenţial anumiţi factori de creştere. În măduvă ar exista micromedii stromale anatomic distincte, care stimulează preferenţial eritropoieza, altele granulopoieza, etc. Factorii de creştere nu sînt unicii componenţi reglatori ai hematopoiezei. Moleculele de adeziune şi moleculele "homing" joacă de asemenea un rol determinant în interacţiunea dintre celulele stromale şi cele hematopoietice.

Figura de mai jos ilustrează principalii factori implicaţi în reglarea hematopoezei şi locul lor de acţiune.

Scanned with OKEN Scanner



Legenda: vezi legenda fig.1
BFU-E: burst forming unit-erythroid
IL-: interleukina; Epo: eritropoetina
1: IL-3, GM-CSF, Epo
2: IL-3, GM-CSF, G-CSF
3: IL-3, GM-CSF

Bibliografie selectivă

1. Babior B. M., Stossel T. P.: Hematology. A patho-phisiological approach. Ed. Churchill Livingstone New-York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990
2. Greenberger J. S.: The hematopoietic microenvironment. Clinical Rev. in Oncol/Hematol. 11: 65-84, 1991
3. Gulati L. G., Ashton J. K., and Hyun B. H.: Structure and function of the bone marrow and hematopoiesis. Hematol/Oncol. clin. of North America. 2/4/: 495-511, 1988
4. Nocka K.: Stem cell factor Sigma Immuno Notes Nr. 8: 1-8, 1992
5. Morstyn G. and Burgess A.: Hematopoietic growth factors: a review. Cancer Res. 48: 5624-5637, 1988

Scanned with OKEN Scanner

III. BOLILE CELULEI STEM

Patologia celulei stem reprezintă poate cel mai interesant capitol al hematologiei.

Celula stem are ca principale proprietăţi autoreînnoirea, proliferarea şi diferenţierea. Dereglarea acestor funcţii duce la două categorii mari de afecţiuni: anemia aplastică şi bolile hematologice clonale. Anemia aplastică rezultă din aplazia sau supresia celulelor stem hematopoietice. Bolile hematologice clonale sînt reprezentate de: sindroamele mielodisplazice, bolile mieloproliferative acute şi cronice şi hemoglobinuria paraoxistică nocturnă, boală clonală nemalignă. Fiecare din aceste sindroame prezintă trăsături specifice, prin care se deosebesc între ele: pentru sindroamele mielodisplazice, caracteristică este hematopoieza ineficientă, pentru bolile mieloproliferative reprezentativă este proliferarea de elemente tinere (în cele acute) sau aparent mature (în cele cronice).

Aplazia, proliferarea eficientă sau ineficientă a liniilor hematopoietice pot apare în diverse combinaţii, simultan sau secvenţial, uneori schimbîndu-se un mecanism patogenetic în altul, în evoluţia bolii. Un exemplu este asocierea frecventă a aplaziei medulare cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă care poate progresa spre o leucemie acută mieloblastică, în urma unei evoluţii clonale.

Un subgrup de pacienţi cu o aparentă anemie aplastică prezintă un sindrom preleucemic hipoplastic cu insule de celule displazice şi evoluţie frecventă spre leucemie acută. Pacienţii cu sindroame mielodisplazice dezvoltă o leucemie acută în procent de 15-50%. În metaplazia mieloidă cu mielofibroză există elemente de mieloproliferare şi mielodisplazie. În unele sindroame mielodisplazice, coexistă elementele de mielodisplazie cu cele de mieloproliferare (de ex. Leucemia mielomonocitară cronică). Aproximativ 15% din pacienţii cu Policitemia vera (PV) evoluează spre un sindrom de metaplazie mieloidă şi mielofibroză. Leucemia acută reprezintă evenimentul final la 75% din bolnavii cu LGC (leucemie granulocitară cronică), 15% din cei cu MMM (metaplazie mieloidă cu mielofibroză) sau TH (trombocitemie hemoragică) şi 1% din cei cu PV netrataţi cu P. radioactiv sau agenţi alchilanţi.

Nivelul la care este afectată celula stem este variabil de la o entitate la alta. Astfel, poate fi vorba de celula stem pluripotentă, celula stem multipotentă sau unipotentă. Uneori transformarea are loc la nivelul celulei progenitoare angajate. De exemplu, leucemia acută mieloblastică la tineri derivă din CFU-G, rezultînd o adevărată leucemie acută granulocitică. La persoanele în vîrstă este interesată celula stem multipotentă mieloidă.

Alterarea funcţională este variabilă. Uneori există o diferenţiere şi o maturaţie evasinormală, de exemplu în LGC.

Cunoştinţele referitoare la controlul molecular al proliferării celulare şi la oncogenele celulare au îndreptat atenţia spre rolul factorilor de creştere şi al oncogenelor în transformarea malignă.

Scanned with OKEN Scanner

Oncogenele celulare sau protooncogenele sînt secvenţe genetice normale cu structură similară oncogenelor retrovirusale. Se pot defini ca gene celulare normale, implicate în proliferarea şi diferenţierea celulară. Numeroase protooncogene, prin activare, sînt responsabile de transformarea malignă a celulelor. S-a dovedit existenţa şi a unor secvenţe genetice, de asemenea normale, care suprimă fenotipul malign şi a căror pierdere sau inactivare este o condiţie a malignizării. Protooncogenele pot fi clasificate după localizarea sau activitatea biologică a substanţei a cărei sinteză o controlează. Ca structură, aceste substanţe sînt polipeptide, iar ca localizare, pot fi: secretorii, de membrană, citoplasmatice, nucleare. Oncoproteinele secretante şi cele legate de suprafaţa externă a membranei celulare, sînt, din punct de vedere funcţional factori de creştere, respectiv receptori ai acestora. Oncoproteinele legate de faţa internă a membranei celulare precum şi cele citoplasmatice includ 2 clase: proteinkinaze şi proteina G, ambele acţionînd ca transmiţători de semnale spre nucleu. Alte oncoproteine sînt localizate în nucleul celular, unele fiind legate de ADN şi se presupune a fi reglatorii transcripţiei genetice. La ora actuală se cunosc aproximativ 50 de protooncogene, unele avînd omoloage în oncogenele virusale.

IMPLICAŢII FUNCŢIONALE ALE PROTOONCOGENELOR

FAMILIA ONCOPROTEINEI	EXEMPLE DE PROTOONCOGENE	ACTIVITATEA ONCOPROTEINEI	LOCALIZAREA ONCOPROTEINEI
1. Factor de creştere	c-sis	Lanţul beta al PDGF	secretat
2. Receptor pt. factor de creştere	c-fms, neu, erbB, mos	Receptor pt. M-CSF (ONCc este c-fms)	membrană
3. Proteinkinază	c-abl, c-src, fes, yes	Tirozin-kinază	faţa internă a membranei
4. Proteina G	ras (H-ras, K-ras1,2, N-ras)	Transducţie de semnale	citoplasmă
5. Nucleare/ fixatoare de ADN (cu rol în reglarea genelor,mediatoare ale proliferării celulare	c-myc, c-myb, c-fos, ets, jun, ski, B-lym	Fixează ADN Reglează ADN-polimeraza	nucleu

Din cele de mai sus, rezultă că la baza activării protooncogenelor stau alterări ale materialului genetic, de fapt a ADN-ului. În aceste fenomene se pot implica o serie de factori din mediu, cum ar fi: radiaţiile ionizante, unele substanţe chimice, anumite virusuri, etc. Alterarea materialului genetic atrage după sine

Scanned with OKEN Scanner

modificarea fenotipului celulei, putînd rezulta, prin perpetuarea celulei cu ADN şi trăsături fenotipice modificate, o clonă malignă. Din fericire, există mijloace de reparare a leziunilor ADN, înainte ca ele să se perpetueze într-o nouă generaţie de celule, dar necesită un anume timp, aceste mijloace devenind ineficiente cînd celula este forţată să intre în diviziuni succesive. Localizarea cromozomială a protooncogenelor oferă constatări interesante. Numeroase oncogene sînt localizate în zone critice ale cromozomilor, zone interesate în translocaţii, deleţii, rearanjamente, cum se va vedea din exemplele următoare:

1) În translocaţia 9:22 din leucemia granulocitară cronică sînt interesate două oncogene: c-sis (omologul celular al virusului sarcomului simian) şi c-abl (omologul celular al virusului leucemiei murine Abelson.)

- c-sis codifică o proteină identică cu PDGF, lanţul beta.
- c-abl translocat de pe cromozomul 9 pe cromozomul 22, în zona bcr, fuzionează cu aceasta şi printr-un ARN mesager hibrid codifică sinteza unei proteine (P210), cu activitate tirozinkinazică.

MECANISME POTENŢIALE ALE ACTIVĂRII PROTOONCOGENELOR

MECANISM	REZULTAT
- Mutaţii punctiforme - rearanjamante cromozomiale	Alterarea structurii proteice
- Deleţii - Amplificări - Activare a transcripţiei 1. Mediator solubil 2. Inserţie a unui promotor - Transducţie retrovirală - Transcripţie la nivelul altei celule decît cea obişnuită - Control anormal a translaţiei	Modificarea cantităţii de proteină produsă

2) În limfomul Burkitt există o translocaţie între cromozomul 8 şi cromozomul 14. Punctul de ruptură la nivelul perechii 8 este sediul oncogenei c-myc.

3) Pe braţul lung al cromozomului 5 se află gena pentru GM-CSF, receptorul pentru PDGF, receptorul pentru glucocorticoizi şi stimuli beta-adrenargici. În SMD, leucemii acute secundare şi sindromul 5q-, sînt afectate aceste zone critice.

4) Localizarea genei pentru G-CSF într-o regiune a braţului lung al cromozomului 17 în apropierea imediată a punctului de ruptură din translocaţia 15:17

Scanned with OKEN Scanner

sugerează o relaţie etiologică similară.

În ceea ce priveşte rolul patogenetic în leucemogeneză al factorilor de creştere, există două ipoteze:

a) Teoria autocrină: celula leucemică îşi sintetizează propriul factor de creştere.

b) Teoria paracrină: celulele normale coexistente în micromediul medular reprezintă o sursă de factori de creştere pentru celulele blastice, sau: celula leucemică sintetizează IL1 care duce la eliberarea unor factori de creştere (G-CSF, M-CSF şi GM-CSF)

PDGF este strîns corelat cu produsul c-sis. Peptidul beta al PDGF este produsul oncogenei normale c-sis şi stimulează fibroblaştii; de asemenea, PDGF stimulează şi proliferarea clonală a eritroblaştilor normali in vitro, via un efect asupra celulelor mezenchimale. Se speculează că mielofibroza din leucemia megacariocitară (M7-FAB) şi din numeroase alte leucemii acute să fie legată de efectul mitogenic al PDGF.

Anumite mutaţii determină cancer dacă ambele alele ale aceluiaşi locus sînt alterate. Alela normală previne cancerul, astfel încît aceste gene au fost denumite antioncogene. O asemenea antioncogenă este localizată pe braţul scurt al cromozomului 17, braţul care se pierde în cursul transformării blastice a LGC, anomalia genetică fiind denumită izo (q17) - dintr-un cromozom 17 normal cu un braţ scurt - p şi un braţ lung - q, rezultă un cromozom 17 modificat, cu 2 braţe lungi - q, pierzîndu-se astfel braţul scurt, pe care se afla antioncogena.

III.1. BOLILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

CARACTERISTICI COMUNE

Sînt boli clonale ale celulei stem pluripotente sau multipotente hematopoietice, boli caracterizate prin proliferarea uneia sau a mai multor linii celulare mieloide. Procesul de maturare şi diferenţiere este cvasinormal, încît, prin proliferare are loc o acumulare de elemente mature sau aparent mature. Proliferarea uni-, bi- sau trilineară- poate fi concomitentă sau secvenţială. Un alt element comun ce le caracterizează - pe fiecare într-o anumită măsură este metaplazia mieloidă a ficatului şi splinei, organe hematopoietice în viaţa intrauterină, care-şi păstrează un potenţial hematopoietic pe care şi-l manifestă în aceste condiţii.

DOVEZI ALE CLONALITĂŢII: prezenţa unor anomalii cromozomiale în toate celulele mieloide (cu origine în celula stem multipotentă mieloidă), uneori şi în limfocitele B, mai rar T,

- studiul unor enzime legate de cromozomul X, cum ar fi G6PD (glucozo-6-P dehidrogenaza). Celulele heterozigotelor pentru această enzimă secretă fie

Scanned with OKEN Scanner

izoenzima A, fie izoenzima B, într-un procent aproximativ egal. În bolile mieloproliferative cronice, celulele mieloide, uneori şi cele limfoide (B, mai rar T), conţin o singură izoenzimă, în timp ce celulele mezenchimale conţin ambele izoenzime, demonstrînd că celulele mieloide leucemice provin de la o singură celulă stem patologică.

Faptul că celula stem este interesată în toate bolile mieloproliferative cronice (LGC, MMM, PV şi TH) şi că, pe lîngă elemente comune există şi deosebiri fenotipice, ca şi forme de tranziţie şi transformări dintr-o entitate în alta, se explică prin:

a) răspunsul diferit al celulelor clonei leucemice la acţiunea factorilor reglatori.

b) existenţa unei leziuni secundare reglatoare nivelul celulei stem pluripotente, leziune diferită de la entitate la entitate.

c) restricţia potenţialului de lineaj al celulei stem. Fiecare diviziune celulară dă naştere unor progenitori cu potenţiale diferite de lineaj.

Deci variaţiile în modelul de proliferare a diferitelor boli mieloproliferative cronice se atribuie unei mutaţii a progenitorilor hematopoietici cu potenţiale diferite de lineaj, respectiv la nivelul celulelor cu înalt potenţial eritropoietic în PV, granulopoietic în LGC, etc.

În cazurile intermediare cum ar fi de exemplu trombocitemia esenţială mutaţia interesează o celulă cu potenţial egal pentru producerea de leucocite şi trombocite.

Punctele de contact ale acestor afecţiuni sînt la începutul evoluţiei caracterizate prin proliferare şi la sfîrşitul evoluţiei, putînd însemna leucemie acută sau mielofibroză, între aceste două extreme instalîndu-se metaplazia mieloidă hepatică şi splenică.

Bibliografie selectivă

1. Boggs D. R.: Clonal origin of leukemia: site of origin in the stem cell hierarchy and the significance of chromosomal changes. Blood cells 7: 205-215, 1981
2. Champlin R.: Chronic leukemias: oncogenes, chromosomes, and advances in therapy. Ann. Int. Med 104/5/: 671-688, 1986
3. Dunn A. R.: The colony stimulating factors in normal haematopoiesis and leukemia. Haematologica 72: 81-84, 1987
4. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New York, 1990

Scanned with OKEN Scanner

III 1.1. LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ (LGC)

(Mieloleucoza cronică; leucemia mieloidă cronică)

Leucemia granulocitară cronică (LGC) este o boală a celulei stem hematopoietice caracterizată prin anemie, leucocitoză cu granulocite imature, bazofilie, frecvent trombocitoză şi splenomegalie. Celulele hematopoietice prezintă o translocaţie reciprocă între cromozomii 9 şi 22 în peste 90% din cazuri, rezultînd o scurtare a braţului lung al unui cromozom din perechea 22 (un rearanjament BCR, segment al braţului lung al cromozomului 22 este probabil prezent la toţi bolnavii cu LGC, inclusiv la cei 10% fără anomalie 22q- evidentă).
Boala evoluează spre o fază finală asemănătoare leucemiei acute.

ETIOLOGIA

Etiologia bolii este necunoscută.
Se cunosc cîţiva factori care cresc incidenţa bolii (factori leucemogeni):

1. Radiaţiile ionizante:
- incidenţa crescută a LGC după bombardamentul atomic de la Hiroshima şi Nagasaki.
- incidenţa crescută a LGC la medicii radiologi.
- incidenţa crescută a bolii la bolnavii iradiaţi pentru spondilită anchilopoietică şi cancer uterin.

2. Factori leucemogeni chimici:
- rolul benzenului este discutabil.

Bolnavii cu LGC au o frecvenţă crecută a antigenelor HLA CW3 şi CW4, sugerînd ca aceştia să fie markerii genelor susceptibile pentru această formă de leucemie.

PATOGENEZA

LGC este rezultatul transformării maligne a celulei stem pluripotente ai cărei descendenţi domină hematopoieza la individul afectat.
Boala este dobîndită (rezultatul unei mutaţii somatice).

I. Originea LGC dintr-o singură celulă stem hematopoietică este demonstrată de:

1. Interesarea eritropoiezei, neutrofilopoiezei, monocitopoiezei şi a megacariocitopoiezei în faza cronică a LGC.

2. Prezenţa cromozomului Philadelphia (Ph^1) în eritroblaşti, granulocite neutrofile, eozinofile şi bazofile, macrofage şi megacariocite.

Scanned with OKEN Scanner

3. Prezenţa unei singure izoenzime de G-6-PDH în eritroblaşti, granulocitele, megacariocitele, dar nu şi în fibroblaştii bolnavelor heterozigote pentru izoenzimele A şi B.

4. Prezenţa anomaliei într-o singură linie celulară a pacienţilor care prezintă mozaicism pentru cromozomul X cum ar fi sindromul Turner: 45X/46XX.

5. Studii moleculare care evidenţiază variaţii în punctul de ruptură (break point) al cromozomului 22 între pacienţi demonstrează însă fix acelaşi punct de ruptură la un pacient dat.

6. Studii prin hibridizare-metilare a ADN pentru gena hipoxantin-ribozil-transferazei de pe cromozomul X evidenţiază copii fie de provenienţă paternă fie de provenienţă maternă în celule.

II. Există numeroase observaţii care sugerează că unele limfocite pot deriva din clona malignă. În acest sens pledează studiile enzimatice care demonstrează în unele limfocite T şi B ale pacientelor heterozigote prezenţa unei singure izoenzime de G-6-PDH precum şi demonstarea cromozomului Ph^1 în limfocitele B periferice stimulate cu mitogeni.

Aceste constatări sugerează că sediul leziunii este aproape de, dacă nu chiar la nivelul celulei stem pluripotente.

În ceea ce priveşte interesarea LyT, datele apar contradictorii. Transformarea finală blastică cu limfoblaşti T purtători de cromozomi Ph^1 pledează în favoarea interesării şi a acestei subpopulaţii în unele cazuri.

III. Rolul etiologic al cromozomului Ph^1 nu este bine stabilit. Unele studii sugerează că anomalia apare după evenimentul leucemogenic iniţial.

Cromozomul Ph^1 poate să apară pe parcursul evoluţiei LGC, poate să dispară sau să coexiste cu celulele Ph^1-negative după tratament.

Dat fiind că toţi pacienţii prezintă anomalii moleculare la nivelul 22q, absenţa cromozomului Ph^1 nu validează normalitatea cromozomului 22.

Cromozomul Ph^1 poate fi cauza fazei cronice sau să reprezinte cauza instabilităţii clonale şi progresiunii spre faza acută.

IV. Transformarea leucemică are ca rezultat o maturare perturbată a celulelor progenitoare în special a progenitorilor granulocitari şi scăderea sensibilităţii progenitorilor la factori de reglare. Printr-o maturare discordantă creşte pool-ul celulelor mai diferenţiate. În acest compartiment celulele "zăbovesc" mai mult, trec prin mai multe mitoze, de unde rezultă o acumulare progresivă de celule leucemice. Maturarea progenitorilor granulocitari în culturi este normală.

V. Creşterea pool-ului granulocitelor sanguine este rezultatul expansiunii totale a granulopoiezei cu o contribuţie minoră a prelungirii timpului de circulaţie intravasculară.

Maturarea precursorilor eritroizi este blocată în stadiul de eritroblast bazofil.

Scanned with OKEN Scanner

Granulocitopoieza nu este total autonomă, fapt sugerat de:
- leucocitoza limitată la valori ce rareori depăşesc 600.000.
- oscilaţii ale numărului de leucocite cu o ciclicitate de 50-60 de zile, uneori simultan cu procentul de mieloblaşti.
- creşterea numărului de granulocite după infecţii.

VI. Un aspect controversat în patogeneza LGC este rolul hematopoietic al splinei. Nu se ştie dacă hematopoieza splenică este total autonomă sau nu. Remisiunile obţinute numai prin iradierea splinei, precum şi studiile cinetice ale hematopoiezei splenice sugerează rolul primar sau "co-primar" în geneza LGC.

VII. Rolul splinei în progresia bolii spre faza blastică este demonstrat de constatări citogenetice, citochimice, citochinetice. Anomaliile cromozomiale adiţionale apar înaintea celor medulare. Celulele granulocitare sînt mai imature în splină. Blaştii splenici, din punct de vedere citomorfologic, citoenzimochimic, cinetic sînt foarte asemănători blaştilor din leucemia acută sau din puseul blastic. Se presupune că splina este sediul transformării blastice iniţiale în majoritatea cazurilor şi că blaştii proveniţi din splină colonizează ulterior măduva.

GENETICA MOLECULARĂ

Cromozomul Ph^1 este rezultatul unei translocaţii reciproce, echilibrate între braţul lung al cromozomului 9 şi braţul lung al cromozomului 22 : t(9;22) ($q_{34};q_{11}$). Translocaţia interesează două oncogene celulare. C-abl-omologul celular al genei transformatoare a virusului leucemiei murine Abelson este localizat la nivelul $9q_{34}$. Produsul acestei gene, o proteină cu G.M. = 145.000D, are activitate tirozinkinazică (rol de transductor de mesaj de pe suprafaţa celulei spre nucleu). C-abl este translocat pe braţul lung al cromozomului 22 pe o zonă relativ restrînsă (5-6 perechi de baze) numită bcr (break point cluster region). Fuzionarea abl-bcr într-o genă hibridă dă naştere unui ARN mesager de fuziune care la rîndul lui răspunde de sinteza unei proteine cu G.M.=210.000D numită P_{210}-bcr-abl. Această proteină are o activitate tirozin-kinazică intensă (fosforilează rezidurile de tirozină ale proteinelor celulare).

C-sis-omologul uman al genei transformatoare a virusului sarcomului simian este translocat de pe 22q pe 9q. C-sis codifică un factor de creştere: factorul de creştere derivat trombocitar (FCDT). (platelet derived growth factor=PDGF). În faza cronică această oncogenă nu este exprimată. FCDT este un stimulator al fibroblastului.

DATE CLINICE

Epidemiologie

* LGC reprezintă aproximativ 20% din cazurile de leucemie. Incidenţa este (în S.U.A.) de 1,5/100.000 locuitori/an. Se remarcă o uşoară prevalenţă la sexul masculin.

Scanned with OKEN Scanner

* Frecvenţa maximă este la 30-50 ani. Doar în 10% din cazuri boala apare sub vîrsta de 20 de ani.

Simptome

* 10% din pacienţi sînt asimptomatici şi diagnosticul este stabilit accidental.
* Restul de 90% prezintă:
  - Simptome de ordin general: astenie, fatigabilitate, anorexie, slăbire în greutate, transpiraţii.
  - Simptome legate de prezenţa splenomegaliei: balonări, senzaţie de apăsare în hipocondrul stîng, mai rar dureri.
* Mai rar, debutul este dramatic prin:
  - infarct splenic
  - hipermetabolism sever
  - artrită gutoasă
  - sindrom de leucostază (la un număr de peste 300.000 de leucocite) cu manifestări din partea SNC (zgomote auriculare, delir, diplopie, dilatarea venelor retiniene, hemoragii retiniene, edem papilar), din partea aparatului respirator (insuficienţă respiratorie acută) sau din partea aparatului urogenital (priapism). Aceste simptome cedează prompt prin leucafereză şi hydroxyuree.
  - diabet insipid vasopresin-dependent.

EXAMENUL OBIECTIV:

○ SPLENOMEGALIA: este cea mai frecventă constatare la examenul obiectiv, fiind prezentă la 90% din cazuri în momentul stabilirii diagnosticului. După unele observaţii, splina devine palpabilă la o leucocitoză de peste 50.000.

○ HEPATOMEGALIA moderată este prezentă la 50% din cazuri

○ PALOAREA este o constatare frecventă.

○ STERNUL este sensibil deseori la palpare în 1/3 lui inferioară.

○ POLIMICROADENOPATIA

este obişnuită în faza cronică. Aproximativ 10-20% din pacienţi se află în faza acută în momentul stabilirii diagnosticului. În această fază putem întîlnii adenopatii voluminoase, infiltrate leucemice în părţile moi, manifestări hemoragice.

BOLI ASOCIATE

- ulcerul duodenal este întîlnit la aproximativ 15% din cazuri. O explicaţie a incidenţei crescute a ulcerului duodenal ar fi hiperhistaminemia.
- limfoproliferări maligne:
  * LGC poate apare la bolnavii iradiaţi pentru limfome maligne.
  * aproximativ 30% din bolnavii cu LGC prezintă o transformare acută limfoblastică în finalul evoluţiei.
  * rareori, LGC se asociază cu o boală limfoproliferativă: limfom malign, mielom multiplu, leucemie limfatică cronică.

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

Diagnosticul de LGC se poate stabili prin numărătoarea elementelor figurate şi examinarea frotiului din sîngele periferic (tabloul sanguin periferic).

Caracteristica este leucocitoza care aproape întotdeauna depăşeşte cifra de 25.000 şi este de peste 100.000 la 50% din bolnavi. Valori extreme de peste 1.000.000 leucocite sînt foarte rare.

Pe frotiul sanguin periferic se întîlnesc toate treptele de maturaţie a granulocitului: mieloblaştii (1-10%), promielocite, mielocite, metamielocite, granulocite nesegmentate şi segmentate. Unele granulocite sînt hipersegmentate.

Procentul de bazofile este crescut, însă, de cele mai dese ori nu depăşeşte 10-15%. Uneori, depăşeşte 30-40% (LGC cu bazofile). Procentul creşte în faza accelerată şi în puseul blastic.

Procentul de eozinofile este cel mai adesea normal, însă, numărul absolut de eozinofile este crescut.

În 90% din cazuri fosfataza alcalină leucocitară (FAL) este scăzută sau nulă. În vitro s-a demonstrat creşterea FAL după tratarea granulocitelor cu un mediator solubil provenit din monocite. FAL creşte în remisiuni, infecţii, mielofibroză, sarcină, faza accelerată şi faza acută.

Granulocitele neutrofile prezintă anomalii discrete funcţionale (chimiotaxie, fagocitoza) compensate prin hiperleucocitoză.

Numărul absolut al limfocitelor este crescut datorită creşterii echilibrate a celor două subpopulaţii de limfocite T (helper şi supresoare). Limfocitele B nu sînt crescute. Activitatea celulelor NK (natural killer) este scăzută.

La aproximativ 50% din cazuri numărul de trombociţi este crescut. Valorile de peste 1.000.000/mmc nu sînt neobişnuite. În cursul fazei cronice numărul de trombociţi poate creşte, ajungînd la valori de 5-7.000.000 uneori; manifestările trombohemoragice, însă, sînt rare. Trombocitopenia este rar întîlnită în momentul stabilirii diagnosticului, însă, ea semnalează, de obicei, trecerea în faza accelerată a bolii. Anizotrombocitoza este frecventă. În fazele avansate de boală, pot apare în sîngele periferic nuclei de megacariociţi sau micromegacariociţi.

Anomaliile funcţionale plachetare (alterarea agregării la epinefrina, scăderea cantităţii de adeninnucleozide în granule) sînt moderate şi fără expresie clinică.

Anemia este constantă, normocromă, normocitară. Anizocitoza şi poichilocitoza sînt moderate. Se pot întîlni uneori şi eritroblaşti pe frotiul periferic. În fazele avansare creşte procentul de eritroblaşti; pot apare hematii în "lacrimă" - expresie a hematopoiezei extramedulare cu mielofibroză.

Aspectul măduvei este caracteristic. Măduva osoasă este hiperplaziata, ţesutul hematopoietic reprezentînd 75-90% din volumul medular, ţesutul grăsos fiind redus. Seria granulocitară este hiperplaziată. Raportul granuloeritrocitar normal de 2/1-4/1 ajunge la 10-30/1. Seria granulocitară este deviată la stînga, mai rar la dreapta. În general, procentul de elemente imature este mai mare decît în sîngele periferic.

Scanned with OKEN Scanner

Seria eritrocitară este procentual redusă. Predomină eritroblaştii bazofili. Uneori se poate întîlni o eritroblastopenie la debut sau în cursul evoluţiei LGC.

Seria megacariocitară este hiperplaziată. În majoritatea cazurilor, hiperplazia este reflectată prin hiperplachetoză. Poliploidizarea este, în general, blocată, ajungîndu-se numai la octoploidie.

Procentul de eozinofile şi bazofile este crescut proporţional cu cel periferic.

Uneori se pot întîlni celule Gaucher ca rezultat al depăşirii activităţii ezimatice de glucozilcerebrozidază de aportul crescut de glucocerebrozide (prin turnover-ul celular crescut). Macrofagele se pot încărca cu lipide care, prin oxidare dau naştere unui pigment ceroid: histiocite "albastre ca marea".

La biopsia osteomedulară se constată frecvent fibroză reticulinică. Ea este marcată la 50% din cazuri. Fibroza intensă asemănătoare celei întîlnite în M.M.M. apare în 20% din cazuri.

Fibroza medulară intensă se corelează cu splenomegalie marcată, anemie severă şi procent crescut de blaşti.

Citogenetică

Cromozomul Philadelphia este prezent la peste 90% din cazuri în precursorii mieloizi, în limfocitele B şi uneori în limfocitele T periferice stimulate cu mitogeni.

În 8% din cazuri există variante ale translocaţiei tipice 9-22:

- simple: interesînd cromozomul 22 şi un cromozom, altul decît 9.
- complexe: interesînd cel puţin 3 cromozomi, cuprinzînd cromozomii 9 şi 22.

Rearanjametul BCR este condiţie sine qua-non pentru diagnosticul LGC. Nu există LGC fără rearanjament BCR!!

La un procent mic (aproximativ 5%) de cazuri, pe lîngă populaţia celulară Ph^1 pozitivă, există şi celule cu cariotip normal. Acest mozaicism, după concepţia actuală, nu are semnificaţie prognostica.

Translocaţia 9-22 este constatată la 5% din cazurile de LAM (leucemie acută mieloblastică) şi la 20-30% din cazurile de LAL a adultului, însă bcr diferă de cel din LGC.

La 10-20% din pacienţi există alte anomalii cromozomiale în afara cromozomului Ph^1. Aceste anomalii numite atipice sînt deosebite de cele adiţionale caracteristice fazei accelerate sau acute (trizomia 8, izo17q, Ph-Ph). Anomaliile $3q_{21}$ se acompaniază de o trombocitopoieză activă.

Anomalii biochimice

Hiperuricemia este rezultatul turnover-ului crescut al celulelor mieloide. Este prezentă, deci, şi la bolnavul netratat. Riscul accidentelor hiperuricemice creşte după tratamentele intensive cu dezintegrarea în timp scurt a unui număr mare de leucocite (artrită, litiază, nefropatie urică).

Nivelul seric al vitaminei B_{12}, al transcobalaminei I şi III este crescut. Sursa creşterii transcobalaminelor este hiperproducţia de granulocite. În cursul LGC poate să apară şi o anemie pernicioasă, cu nivelul vitaminemiei B_{12} normal, datorată

Scanned with OKEN Scanner

creşterii transcobalaminei I care leagă puternic vitamina B_{12}.

LDH este crescut.

Histaminemia este crescută şi este responsabilă de frecvenţa crescută a ulcerului duodenal precum şi de unele manifestări cum ar fi urticaria la frig şi pruritul.

DIAGNOSTIC. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

* Constatarea unei hiperleucocitoze cu devierea la stînga a seriei granulocitare la un bolnav cu splenomegalie, este sugestivă pentru diagnosticul de LGC. În formele mai puţin tipice, scăderea sau absenţa FAL şi cariotipul confirmă diagnosticul.

În reacţiile leucemoide (infecţii bacteriene, tumori solide) leucocitoza şi devierea la stînga a formulei leucocitare este mai puţin exprimată (mieloblaştii apar cu totul excepţional în frotiul periferic) şi deseori examenul obiectiv relevă cauza.

* Diferenţierea LGC de celelalte afecţiuni mieloproliferative cronice poate întîmpina uneori greutăţi:

- În metaplazia mieloidă cu mielofibroză este caracteristic contrastul între splenomegalia importantă şi leucocitoza moderată. Prezenţa hematiilor în "lacrimă", a unui procent crescut de eritroblaşti şi a fragmentelor sau nucleilor de megacariociţi permite cel mai adesea diferenţierea. În cazurile mai puţin tipice, FAL şi cariotipul pot trasa diagnosticul.
- Trombocitemia hemoragică cel mai adesea se diferenţiază uşor de LGC prin frecvenţa accidentelor tromboembolice şi hemoragice, trombocitoza extremă, leucocitoza moderată şi devierea mai puţin accentuată la stînga a formulei leucocitare.

Există însă şi cazuri în care sînt întîlnite toate criteriile de diagnostic pozitiv de TH (trombocitemia hemoragică), însă cromozomul Ph^1 este prezent; aceste cazuri evoluează ulterior ca LGC.

- Policitemia vera. Poliglobulia rareori este prezentă la debutul LGC. Policitemia vera după o hemoragie poate crea, însă, dificultăţi în diferenţierea faţă de LGC; FAL în această situaţie este crescut iar cromozomul Ph^1 este absent.

* Diferentierea LGC diagnosticate în puseul blastic de LAM sau LAL poate întîmpina uneori dificultăţi cu atît mai mult cu cît 5% din LAM şi 15-30% din LAL a adultului sînt Ph^1 pozitive. În leucemiile acute, Ph^1-pozitive, după obţinerea remisiunii (dacă se obţine remisiune dat fiind evoluţia severă a acestor leucemii) dispare cromozomul Ph^1. În LGC persistă şi în remisiunile obţinute terapeutic şi ulterior pot apare elementele hematologice caracteristice fazei cronice. Există deosebiri şi la analizele de genetică moleculară (deosebiri ale zonei bcr, etc).

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Evoluţia LGC este bifazică. După o fază cronică bine controlabilă terapeutic şi oligosimptomatică, de 2-3 ani, boala se transformă într-o leucemie acută. Trecerea spre această fază, numită acută sau blastică, se poate face:

- brusc: criza blastică sau
- progresiv, printr-o fază de tranziţie numită faza accelerată.

* Faza accelerată se caracterizează prin:
- splenomegalie progresivă
- anemie
- trombocitopenie (sau mai rar trombocitoză) inexplicabilă
- creşterea numărului de leucocite care nu se mai poate controla cu dozele obişnuite de citostatice.
- creşterea FAL
- creşterea procentului de elemente blastice la 10-20%
- fibroza medulară
- apariţia unor anomalii cromozomiale adiţionale (în 80% din cazuri): 8+ (trisomia 8), izo17q (izocromozomul braţului lung 17), Ph^1-Ph^1 (duplicarea cromozomului Ph^1).

Timpul de dublare a leucocitelor se scurtează la cîteva zile. Clinic, această fază evoluează cu:

- febră
- scădere în greutate
- transpiraţii

* În puseul blastic, tabloul clinico-hematologic se aseamănă foarte mult cu cel al unei leucemii acute:

- anemie
- sindrom hemoragipar
- infecţii
- dureri osoase
- adenopatii tumorale (uneori prima manifestare a transformării blastice)
- leucostază capilară cu manifestări respiratorii, cerebrale digestive, etc.

Blaştii, îndeosebi mieloblastii, din puseul blastic sînt celule cu membrana citoplasmatică rigidă, se aglomerează în circulaţia capilară şi dau:

- insuficienţa respiratorie acută
- fenomene cerebrale (uneori şi hemoragii)
- tulburări digestive (hemoragii)

îndeosebi în cazurile cu număr mare de leucocite, procent ridicat de blaşti şi cînd creşterea numărului de leucocite se produce rapid.

Citologic, aproximativ 15-25% din acutizări sînt de tip limfoid (cu cromozom Ph^1) B, T sau deseori preB. Restul sînt de tip mieloid: mieloblastic, mielomonoblastic, eritromieloblastic (di Guglielmo), promielocitar sau megacarioblastic.

Scanned with OKEN Scanner

Deseori puseul blastic este mixt (cu mieloblaşti şi limfoblaşti) sau bifenotipic (celula conţine caractere fenotipice şi de mieloblast şi de limfoblast).

Diagnosticul puseului blastic este oarecum arbitrar:

- peste 20% mieloblaşti în sîngele periferic sau în măduva osoasă sau
- mieloblaşti + promielociţi peste 30% în sîngele periferic şi peste 50% în măduva osoasă sau
- blastome localizate osos sau extramedular.

Diagnosticul precoce al fazei accelerate:

- anomalii cromozomiale adiţionale
- modificări caracteristice în culturile de celule
- molecular:
  - hipermetilarea genei pentru calcitonină
  - rearanjamentul genei P_{53}

Prognostic

Prognosticul leucemiei granulocitare cronice este infaust. DMSV (durata medie de supravieţuire) este de 3-4 ani; mai puţin de 20% din bolnavi trăiesc la 7 ani.

Cu toate că în momentul diagnosticului anticiparea evoluţiei unui caz concret este practic imposibilă, s-au delimitat o serie de elemente clinice şi hematologice cu valoare prognostică:

- volumul splinei şi al ficatului
- procentul de bazofile
- numărul de leucocite
- numărul de trombociţi
- procentul de mieloblaşti
- valoarea Hb
- anomaliile cromozomiale adiţionale

Mulţi din acesti factori sînt interdependenti şi la analiza multivariată pierd semnificaţia prognostică. Rămîn ca factori primordiali de prognostic:

* volumul splinei
* vîrsta
* numărul de trombocite
* procentul de mieloblaşti

Pe baza modelului de analiză Cox în care se introduc aceşti 4 parametri, s-a calculat printr-un model matematic factorul de risc. În funcţie de acesta se pot delimita 3 categorii de pacienţi:

1. cu risc scăzut SV=60 luni
2. cu risc crescut SV=15 luni
3. cu risc intermediar SV=32 luni (SV = supravieţuire)

Modelul este util îndeosebi pentru delimitarea categoriei de pacienţi la care se preconizează transplantul de măduvă osoasă timpuriu, după stabilirea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

FORME PARTICULARE, ATIPICE DE LGC

1. LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ Ph¹ NEGATIVĂ

La ora actuală este unanim acceptată ideea că nu există leucemie granulocitară cronică fără rearanjament BCR. Acest rearanjament BCR este prezent şi în cazurile în care analiza cromozomilor nu evidenţiază cromozomul Philadelphia.

Cazurile cu tablou clinic asemănător LGC dar fără rearanjament BCR sînt fie sindroame mielodisplazice (leucemii mielomonocitare cronice), fie alte afecţiuni mieloproliferative cronice (MMM, TH).

2. LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ Ph¹ POZITIVĂ A COPILULUI

Este identică din punct de vedere clinic şi hematologic cu cea a adultului.

3. LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ "JUVENILĂ"

Se caracterizează prin:

- manifestări cutanate: eritem descuamativ
- adenopatii
- leucocitoza moderată cu celularitate mielo monocitară
- trombocitopenie
- creşterea Hb F (hemoblobina fetală)
- apariţia de noi antigene eritrocitare
- absenţa cromozomului Philadelphia
- rezistenţa în general la medicamentele eficiente în leucemia granulocitară cronică
- supravieţuire de scurtă durată.

În concepţia actuală este vorba de leucemie mielomonocitară cronică - entitate SMD.

4. LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ CU NEUTROFILE

- leucocitoză persistentă cu predominanţa neutrofilelor. Procent foarte mic de granulocite imature.
- hepato-splenomegalie
- sindrom hemoragipar
- FAL crescut
- absenţa cromozomului Ph¹
- absenţa unei cauze a leucocitozei (infecţie sau neoplazie)

5. LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ CU EOZINOFILE SAU BAZOFILE

Este o leucemie granulocitară cronică cu procent crescut de eozinofile sau de bazofile.

TRATAMENT

Cu toate succesele obţinute în tratamentul leucemiilor acute şi a cunoştinţelor în continuă acumulare privind diferite aspecte ale biologiei LGC,

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul nu aduce o ameliorare semnificativă a duratei de supravieţuire, singurul aport fiind ameliorarea calităţii vieţii în faza cronică.

Tratamentul vizează reducerea masei granulocitare printr-un tratament antiproliferativ.

IRADIEREA SPLINEI

A fost timp îndelungat singurul mijloc terapeutic în LGC. La ora actuală se indică mai rar ca modalitate de tratament iniţial în formele hipersplenomegalice sau la gravide în primele luni de sarcină (cu protejarea uterului) cînd tratamentul citostatic este, datorită efectelor nefavorabile asupra fătului, contraindicat. Se mai recomandă în splenomegaliile reziduale după chimioterapie. Doza de iradiere variază între 800-1600 Rad cu şedinţe de 50-100 Rad zilnic sau la 2 zile. Iradierea reduce numărul de leucocite şi volumul splinei. Durata remisiunii este variabilă, însă, în medie nu depăşeşte 4-6 luni. Iradierea se poate aplica şi local în priapism sau în blastomele localizate (osos sau ganglionar).

FOSFORUL RADIOACTIV

Se poate recomanda uneori în formele cu hipertrombocitoza.

TRATAMENTUL CITOSTATIC

Se utilizează o serie de citostatice cu mecanism de acţiune diferit, însă, cu eficacitate comparabilă.

* **Hydroxyureea** (antimetabolit)

- inhibă ribonucleotid-reductaza
- are o acţiune rapidă însă de scurtă durată, motiv pentru care controalele se impun fracvent: iniţial la 2-3 zile, apoi la 1-4 săptămîni. Tratamentul trebuie administrat continuu.
- este mai puţin toxică decît medicamentul pînă nu demult considerat "de elecţie" în tratamentul fazei cronice: Busulfanul.
- acţionează şi în faza accelerată şi în puseul blastic, fiind eficientă şi pe mieloblaşti
- doza de atac 1-3 g/zi
- doza de întreţinere: 5-10 g/săptămînă
- durata de supravieţuire a bolnavilor trataţi cu Hydroxyuree este superioară cu cîteva luni faţă de cei trataţi cu Busulfan

* **Busulfanul** (Myleran^{R}; Citosulfan^{R}; Milecitan^{R})

- este un agent alchilant
- acţiunea este lentă, se instalează la 10-14 zile şi poate continua 2-3 săptămîni după întreruperea tratamentului, motiv pentru care la o leucocitoză de 15.000-20.000 tratamentul de întrerupe.
- doza de atac:
  - o în administrarea continuă a 4-8 mg/zi. Cînd leucocitele scad cu 1/2 se reduce şi doza cu 1/2.
  - o administrarea intermitentă de 50-100 mg la 6 săptămîni interval are acelaşi efect

Scanned with OKEN Scanner

- în general, remisiunea durează 6-24 luni
- tratamentul se reia cînd leucocitele depăşesc 50.000 sau se poate administra un tratament continuu cu doze de 4-14 mg/săptămîna
- efectele secundare:
  - aplazie medulară (acţionează pe celula stem!)
  - fibroză medulară
  - fibroză pulmonară, gonadică
  - pigmentaţie cutanată
  - sindrom pseudo-addisonian (fără hipoadrenalism)
  - teratogeneză

* Alte medicamente:
- **Dibrom-manitol** (Myelobromol^{R}) - 50-250 mg/zi
  - efect intermediar ca promptitudine şi durată, între Hydroxyuree şi Busulfan
- **6-Mercaptopurina** (Purinethol^{R}) - 100-200 mg/zi

Măsuri terapeutice adjuvante

* Hidratare

* Inhibitori de xantin-oxidază: MYLURIT - 300 mg/zi

Remisiunea completă clinică şi hematologică este rară: de obicei, persistă o splenomegalie moderată, leucocitoză cu devierea discretă la stînga a formulei leucocitare.

Cromozomul Ph^{1} persistă şi în remisiuni. Rareori, după aplazii post-myleran apare un mozaicism (amestec de celule Ph^{1}-pozitive şi Ph^{1}-negative) sau o dispariţie a cromozomului Ph^{1}.

LEUCAFEREZA

În LGC leucocitoza extremă rareori crează probleme majore - observate în leucemiile acute - din cauză că în LGC procentul de blaşti este redus. Dacă apare leucostază (în faza cronică, de obicei, cînd leucocitele depăşesc 600.000) se instituie leucafereza.

Leucafereza se poate combina cu:
- **Hydroxyureea** - 1 g/4 ore per os şi
- **Allopurinol** - 600 mg/zi + hidratare

TRATAMENTUL CU ALFA-INTERFERON

Este recent introdus în controlul fazei cronice a LGC. Alfa-interferonul are un efect antiproliferativ şi de diferenţiere celulară. Reduce numărul de leucocite şi de trombocite şi - o constatare interesantă - poate creşte proporţia de celule Ph^{1}-negative şi chiar normaliza cariotipul în 5-15% din cazuri. Doza: 5.000.000 unităţi s.c. de 3 ori pe săptămînă sau zilnic timp îndelungat. Se poate administra fără risc şi în cursul sarcinii. Este o alternativă la BMT (transplantul de măduvă osoasă).

Scanned with OKEN Scanner

PRELUNGIREA FAZEI CRONICE A LGC

Splenectomia de "electie" efectuată în faza cronică după obţinerea primei remisiuni în ideea eliminării sursei de celule blastice şi prevenirea sau întîrzierea prin aceasta a puseului blastic, contrar unui optimism iniţial, nu a dat rezultatele scontate.

Administrarea în cursul fazei cronice a unei medicaţii active în LAM sau LAL nu prelungeşte, contrar aşteptărilor, faza cronică.

Monitorizarea citogenetică (cariotip la 3-4 luni) şi chimioterapie agresivă în cazul constatării unor anomalii cromozomiale adiţionale. Valoarea acestei modalităţi terapeutice este limitată.

VINDECAREA BOLNAVILOR CU LGC

I. TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ este la ora actuală SINGURA modalitate terapeutică capabilă să vindece boala.

Transplantul este limitat la bolnavii sub 45 de ani, cu donator HLA identic (gemeni, membrii de familie).

La ora actuală există peste 1.000 de transplantaţi.

Supravieţuirea la 3 ani, fără semne de boală:

- în faza cronică - 50-60%
- în faza accelerată - 15-30%
- în faza acută - 10-15%

II. TENTATIVA DE ERADICARE A CLONEI LEUCEMICE

Radio-chimio-terapia agresivă cu sau fără splenectomie, poate suprima parţial sau complet clona Ph^1-pozitivă, însă temporar numai, şi aportul acestui tratament (care nu este lipsit de riscuri) în prelungirea supravieţuirii nu este demonstrată. Singurul medicament care poate duce la negativare citogenetică este interferonul.

Tratamentul fazei accelerate şi a puseului blastic

I. FAZA ACCELERATĂ

Se caracterizează prin apariţia unui dezechilibru hematologic. "Costul" tratamentului creste. Bolnavii necesită pentru controlul leucocitozei doze mai mari de Hydroxyuree. Hydroxyureea şi Purinetholul pot ameliora temporar evoluţia. Busulfanul tinde să agraveze situaţia. Numeroşi pacienţi necesită transfuzii de sînge, transfuzie care nu este necesară în faza cronică. Splenectomia poate fi benefică la unii pacienţi cu splenomegalie refractară, infarct splenic sau hipersplenism. În această fază, LGC poate mima o anemie refractară, metaplazie mieloidă cu mielofibroză. Rolul tratamentului agresiv nu este bine definit. Transplantul, autotransplantul de măduvă sau autotransplantul de celule stem poate fi aplicat cu succes în această fază.

II. TRANSFORMAREA ACUTĂ

a. Tipul limfoid de acutizare răspunde favorabil în 50-60% din cazuri la tratamentul cu Vincristin şi Prednison însă numai 15% din pacienţi se acutizează cu acest tip de celule.

Remisiunile sînt de scurtă durată (săptămîni).

b. Tipul mieloid

Scanned with OKEN Scanner

Este cea mai rezistentă formă de leucemie. Răspunsul la schemele terapeutice active în LAM este rar şi incomplet. Excepţie face combinaţia de 8 citostatice: T.R.A.M.P.C.O.L.

T = Thioguanină
R = Daunorubicină
A = Citozin-arabinozid
M = Methotrexat
P = Prednison
C = Ciclofosfamidă
O = Vincristină
L = L-asparaginază

cu 42% remisiuni complete şi parţiale, însă, cu durata medie de 26 săptămîni. Rezultate promiţătoare s-au obţinut cu Mythramycin (efect de inducere a maturaţiei mai degrabă decît efect citostatic) în doze mici, asociat pentru controlul leucocitozei cu Hydroxyuree.

AUTOGREFA DE MĂDUVĂ SAU DE CELULE STEM CRIOCONSERVATE

Se recoltează măduva sau celule stem circulante în faza cronică şi se conservă în azot lichid. În faza acută se instituie un tratament agresiv: chimioterapie sau radio-chimioterapie, urmată de readministrarea măduvei, respectiv a celulelor stem. Tratamentul este superior chimioterapiei intensive. Este eficient în toate formele de transformare, inclusiv în mielofibroză. Grefarea se produce întotdeauna. Acest tratament este mai puţin riscant decît chimioterapia singură.
Este recomandată la pacienţii tineri.

Limitarea majoră: faza cronică secundară durează scurt timp. Se poate încerca o a doua grefă la cîteva săptămîni după prima.

Experienţa clinicii noastre în tratamentul fazei accelerate şi a puseului blastic

I. Asocierea dozelor mari de HYDROXYUREE (12,5-15 g/24h) cu un alt antimetabolit (Ara-C; 6 ThG; 6 MP; MTx)

II. Una din aceste scheme simultan cu Rx-terapie pe splină.

Rezultatele sînt foarte bune cu peste 60% R.C. + R.P.
(R.C. = remisiune completă, R.P. = remisiune parţială), însă numărul de cazuri este relativ mic (aproximativ 50 pentru schema 1 şi 28 pentru schema 2) şi pacienţii nu au fost randomizaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Asano S., Sato N., Ueyama Y et al.,: Localized blastoma preceding blastic transformation in PH[1]-positive chronic myelogenous leukemia: Morphological, and cultural studies of the transformation event. Scand. J. Hematol. 25: 251-258, 1980
2. Baccarani M., Corbelli Giovanna, Tura S., and The Italian Cooperative Study Group on Chronic myeloid leukemia: Early splenectomy and polichemotherapy versus polichemotherapy alone in chronic myeloid leukemia. Leukemia research 5/2/: 149-157, 1981
3. Champlin R. E., and Golde D. W.: Chronic myelogenous leukemia: recent advances. The Journal of Amer. Soc. of Hematology. Blood 65/5/: 1039-1047, 1985
4. Dreazen Orna, Canaani E., and Gale R. P.: Molecular biology of chronic myelogenous leukemia. Semin. in Hematol. 25/1/: 35-49, 1988
5. Fialkow P. J., Martin P. J., Najfeld V., et al.,: Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous laukemia. Blood, 58/1/: 158-163, 1981
6. Guilhot F.: Le traitement de la léucémie myeloide chronique. Nouv. Rev. Fr. Hématol. 35: 151-154, 1993
7. Holmberg M.: Is the primary event in radiation-induced chronic myelogenous leukemia the induction of the t/9;22/ translocation? Leukemia Res. 16/4/: 333-336, 1992
8. Preisler H. D., Raza A., et al.,: Treatment of myeloid blastic crisis of chronic myelogenous leukemia. Cancer Treat. Rep. 68/11/1351-1355, 1984
9. Saglio G., Guerrasio A., Tassinari A.: Variabilitay of the molecualr defects corresponding to the presence of a Philadelphia chromosome in human hematologic malignancies. Blood, 72/4/: 1203-1208, 1988
10. Sokal J. E., Baccarani M., Russo D., and Tura S.: Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin. in Hematol. 25/1/: 49-61, 1988
11. Striffe Annabel, Clarkson B.: Biology of chronic myelogenous leukemia: Is discordant maturation the primary defect? Semin. in Hematol. 25/1/: 1-19, 1988
12. Tanzer J.: Leucémie myeloide chronique. Biologie moleculaire. Nouv. Rev. Fr. Hématol, 35: 155-160, 1993
13. Thomas D. E., Clift R. A., et al.,: Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. Ann. In. Med. 104: 155-163, 1986
14. Tura S., Baccarani M., Zaccaria A.: Chronic myeloid leukemia. Haematologica, 71: 169-176, 1986
15. Wandl B. Ursula, Opalka B., Nagel-Hiemke Marianne, Moritz T., and Niederle N.: Treatment of chronic myelogenous leukemia with different cytokines. Semin. in Oncol. 19/2/: 88-94, 1992

Scanned with OKEN Scanner

III 1.2. POLICITEMIA VERA (P.V.)

DEFINIŢIE: PV este o boală a celulei stem hematopoietice caracterizată prin proliferarea susţinută şi excesivă a celulelor eritroide, granulocitare şi megacariocitare în măduvă.

Prin definiţie, proliferarea eritroidă este dominantă şi se manifestă ca o creştere a masei eritrocitare. Leucocitoza şi trombocitoza sînt manifeste în mod variabil, însă prezente la aproape toţi bolnavii.

ETIOLOGIE. PATOGENIE

Policitemia vera este o boală clonală a celulei stem. Studiile cromozomiale şi enzimatice (G6PD) demonstrează interesarea celulelor mieloide şi a limfocitelor B în procesul patologic, plasînd leziunea în imediata apropiere, dacă nu chiar la nivelul celulei stem pluripotente.

Coloniile eritroide ale bolnavilor cu PV, în culturi, cresc independent de eritropoietină. Aceste colonii se numesc colonii "endogene". În realitate este vorba de o sensibilitate pronunţată la acţiunea eritropoietinei, cantităţile mici de eritropoietină din mediile de cultură fiind suficiente pentru stimularea coloniilor eritroide. Blocarea eritropoietinei prin anticorpi suspendă creşterea coloniilor.

Studiile pe două bolnave cu PV heterozigote pentru G6PD aflate în remisiune au demonstrat că toate coloniile endogene provin din clona de policitemia vera, însă adaosul de eritropoietină stimuleaza creşterea coloniilor eritroide (CFU-E) derivate atît din clona policitemică cît şi din celule stem normale reziduale. Aceste studii demonstrează că în măduva bolnavilor de PV există celule stem normale reziduale, însă expresia lor este inhibată. În concordanţă cu autonomia relativă a eritropoiezei, valorile eritropoietinei plasmatice şi urinare a pacienţilor cu PV sînt scăzute. Aceasta este în contrast cu valorile crescute ale eritropoietinei la majoritatea bolnavilor cu poliglobulie secundară.

Prin analogie cu sensibilitatea exagerată a CFU-E la EP precursorii granulocitilor şi trombocitilor pot fi de asemenea extrem de sensibili la mediatorii fiziologici. Acest lucru a fost demonstrat pe studiile coloniilor megacariocitare, mixte (CFU-GEMM) şi de progenitori primitivi în culturile de lungă durată.

Mecanismul prin care progenitorii clonali dobîndesc un avantaj de creştere nu este cunoscut. Într-un studiu s-a constatat că celulele mononucleare circulante ale bolnavilor de PV conţin factori mitogeni şi factori de creştere, factori ce nu pot fi demonstraţi la martorii sănătoşi. Se presupune că aceşti factori ar funcţiona prin autostimulare (mecanism autocrin).

Fibroza medulară care apare la numeroşi pacienţi este reactivă. Megacariocitii şi trombocitii conţin factori de creştere care stimulează fibroblaştii. Fibroza medulară din PV şi din celelalte afecţiuni mieloproliferative cronice rezultă din eliberarea factorilor de creştere de către megacariocitii anormali, displazici.

Scanned with OKEN Scanner

Cauza leziunii celulei stem nu este cunoscută. Rolul factorilor de mediu (iradiere) nu este demonstrat. Formele familiale de PV nu au fost confirmate de "Policitemia vera Study Group".

FIZIOPATOLOGIE

Hiperactivitatea eritrocitară, granulocitară, trombocitară este responsabilă de manifestările clinice şi hematologice din PV.Creşterea vîscozităţii şi hiperplachetoza la bolnavii poliglobulici - majoritatea în vîrstă, cu posibile modificări aterosclerotice - explică frecvenţa accidentelor vasculare ischemice.

Pruritul, după cea mai recentă ipoteză (Jackson, 1987) este rezultatul hiperplaziei mastocitelor tegumentare şi este mediat de prostaglandine.

Eritromelalgia este urmarea agregării trombocitare diseminate şi eliberării unor metaboliţi ai acidului arahidonic care lezează endoteliul micilor vase sanguine.

Manifestările hemoragice sînt secundare hiperplachetozei şi anomaliilor funcţionale plachetare.

Hiperactivitatea mieloidă este responsabilă de hiperuricemie, hiperhistaminemie, creşterea nivelului transcobalaminei şi al vitaminei B_{12} serice.

Creşterea numărului de leucocite, de obicei, nu produce simptome.

DATE CLINICE

Incidenţa maximă este la 50-60 ani, cu o uşoară preponderenţă la sexul masculin.

Simptome

De cele mai dese ori debutul este insidios, mai rar prin complicaţii majore: hemoragii, trombembolii.

Cele mai frecvente simptome sînt cele din partea sistemului nervos central şi a organelor de simţ: cefalee, ameţeli, zgomote auriculare, sindrom depresiv, insomnie, confuzie, sincopă, diplopie, diminuarea acuităţii vizuale, scotoame, parestezii la nivelul extremităţilor. Examenul fundului de ochi evidenţiază dilatarea şi turgescenţa venelor, edem papilar; mai rar tromboza arterei centrale a retinei.

Simptome din partea aparatului cardiovascular: angina pectorală, claudicaţie intermitentă, sindrom Raynaud, eritromelalgie, hipertensiune arterială (de debit), insuficienţă cardiacă, tromboze arteriale şi venoase, frecvent intraabdominale, sindrom Budd-Chiari. Complicaţiile trombotice apar la aproximativ 30% din bolnavi.

Manifestări respiratorii:dispnee, infecţii respiratorii repetate, alterarea raportului ventilaţie/perfuzie, scăderea capacităţii de difuziune a O_2,moderată reducere a saturaţiei cu O_2 a sîngelui arterial.

Manifestări din partea aparatului urogenital: hemoragii (uterine, hematurii). Funcţia renală este normală, însă, restricţia de lichide reduce fluxul glomerular şi funcţiile osmotice.

Manifestări cutanate: pruritul este întîlnit la 40% din bolnavi; apare deseori

Scanned with OKEN Scanner

după o baie caldă, mai rar rece.

Manifestări digestive. Ulcerul duodenal este de 4-5 ori mai frecvent la bolnavii cu PV decît la restul populaţiei. Se manifestă prin durere sau hemo Hemoragiile digestive masive apar la pacienţii netrataţi sau la cei trataţi antiagregante plachetare.

Policitemia şi trombocitoza sînt responsabile de complicaţiile hemoragice tromboembolice intra şi postoperatorii. Aproximativ 75% din pacienţii cu boal necontrolată terapeutic prezintă asemenea complicaţii chirurgicale şi aproximativ 2/ decedează ca rezultat al acestora. Tratamentul adecvat reduce drastic frecvenţ acestor complicaţii.

Manifestările hemoragice minore spontane includ: epistaxisul, gingivoragiile şi echimozele.

EXAMENUL OBIECTIV

Se observă:

○ *Coloraţia roşie-cianotică* a tegumentelor feţei, buzelor, unghiilor şi extremităţilor. Tegumentele trunchiului sînt normal colorate. Conjuctiva bulbară este congestionată.

○ *Manifestări cutanate* mai rare: urticarie, eczemă, acnee rozacee, urticaria pigmentoasă, echimoze, petesii (la 8% din cazuri).

○ *Splenomegalia* este prezentă la 75-90% din cazuri In momentul diagnosticului. Ea nu este dată de creşterea volumului sanguin per se, fiindcă nu se influenţează prin emisii de sînge şi nu este întîlnită în poliglobuliile secundare; mai degrabă este vorba de o creştere inexplicabilă a pool-ului eritrocitar splenic. În cursul evoluţiei însă, se instalează metaplazia mieloidă.

○ *Hepatomegalia* moderată în general este întîlnită la 30-50% din cazuri în momentul stabilirii diagnosticului; are tendinţa să se accentueze pe parcursul evoluţiei.

○ Ciroza hepatică poate să apară la bolnavii cu policitemia vera, fără a se putea delimita ca o entitate această asociere (sindromul Mosse).

DATE DE LABORATOR

Trăsătura caracteristică din PV este creşterea volumului eritrocitar total. La pacienţii cu HT (hematocrit) peste 60%, volumul eritrocitar este totdeauna crescut şi dacă sînt prezente şi alte semne tipice de policitemia vera, determinarea volumului eritrocitar este dispensabilă; o creştere moderată a HT (51-60% la bărbaţi, 48-60% la femei) poate să nu reflecte volumul eritrocitar absolut şi în aceste cazuri determinarea acestuia se impune.

Volumul plasmatic este în limite normale; el creşte la pacienţii cu hepato-splenomegalie importantă.

Scanned with OKEN Scanner

după o baie caldă, mai rar rece.

Manifestări digestive. Ulcerul duodenal este de 4-5 ori mai frecvent întîlnit la bolnavii cu PV decît la restul populaţiei. Se manifestă prin durere sau hemoragii. Hemoragiile digestive masive apar la pacienţii netrataţi sau la cei trataţi cu antiagregante plachetare.

Policitemia şi trombocitoza sînt responsabile de complicaţiile hemoragice şi tromboembolice intra şi postoperatorii. Aproximativ 75% din pacienţii cu boală necontrolată terapeutic prezintă asemenea compiicaţii chirurgicale şi aproximativ 2/3 decedează ca rezultat al acestora. Tratamentul adecvat reduce drastic frecvenţa acestor complicaţii.

Manifestările hemoragice minore spontane includ: epistaxisul, gingivoragiile şi echimozele.

EXAMENUL OBIECTIV

Se observă:

O *Coloraţia roşie-cianotică* a tegumentelor feţei, buzelor, unghiilor şi extremităţilor. Tegumentele trunchiului sînt normal colorate. Conjuctiva bulbară este congestionată.

O *Manifestări cutanate* mai rare: urticarie, eczemă, acnee rozacee, urticaria pigmentoasă, echimoze, petesii (la 8% din cazuri).

O *Splenomegalia* este prezentă la 75-90% din cazuri In momentul diagnosticului. Ea nu este dată de creşterea volumului sanguin per se, fiindcă nu se influenţează prin emisii de sînge şi nu este întîlnită în poliglobuliile secundare; mai degrabă este vorba de o creştere inexplicabilă a pool-ului eritrocitar splenic. În cursul evoluţiei însă, se instalează metaplazia mieloidă.

O *Hepatomegalia* moderată în general este întîlnită la 30-50% din cazuri în momentul stabilirii diagnosticului; are tendinţa să se accentueze pe parcursul evoluţiei.

O Ciroza hepatică poate să apară la bolnavii cu policitemia vera, fără a se putea delimita ca o entitate această asociere (sindromul Mosse).

DATE DE LABORATOR

Trăsătura caracteristică din PV este creşterea volumului eritrocitar total. La pacienţii cu HT (hematocrit) peste 60%, volumul eritrocitar este totdeauna crescut şi dacă sînt prezente şi alte semne tipice de policitemia vera, determinarea volumului eritrocitar este dispensabilă; o creştere moderată a HT (51-60% la bărbaţi, 48-60% la femei) poate să nu reflecte volumul eritrocitar absolut şi în aceste cazuri determinarea acestuia se impune.

Volumul plasmatic este în limite normale; el creşte la pacienţii cu hepato-splenomegalie importantă.

Scanned with OKEN Scanner

La începutul bolii eritropoieza este crescută în teritoriul medular, iar durata de viaţă a hematiilor este normală.

Odată cu progresiunea bolii spre faza de "epuizare" apare hematopoieza medulară şi extramedulară ineficientă iar durata de viaţă a hematiilor se scurtează consecutiv unui defect intrinsec al eritrocitelor şi a sechestrării lor splenice.

Numărul de hematii este cuprins între 6-10 milioane/mm^3, Hb între 18-24 g%, iar HT între 60-92%. VEM (volumul eritrocitar mediu) este scăzut. Hematiile au un aspect normal; după hemoragii sau după flebotomii se instalează o hiposideremie cu hipocromie şi microcitoză. La unele cazuri se constată o creştere a procentului de celule conţinînd HbF.

Odată cu progresia bolii apar modificări morfologice eritrocitare care reflectă hematopoieza extramedulară şi ineficientă: anizocitoza, poichilocitoza cu ovalocitoză, eliptocitoza, hematii în "lacrimă", procent crescut de eritroblaşti.

După hemoragii sau emisii de sînge cresc reticulociţii şi procentul de eritroblaşti în sîngele periferic.

Leucocitoza este întîlnită la 60-80% din cazuri; este de obicei moderată între 12-25.000, rareori depăşind 50-100.000. aceasta din urmă de obicei în stadiile avansate de boală.

Pe frotiu se constată o deviere la stînga a formulei leucocitare, deviere de obicei moderată pînă la mielocit, un procent crescut de bazofile, monocite, eozinofile.

Neutrofilia reflectă creşterea semnificativă a producţiei de granulocite, rata turnover-ului putînd fi şi de 12 ori normalul.

Ca o expresie a turnover-ului crescut, creşte histaminemia, lizozinemia şi lizozimuria, concentraţia transcobalaminei şi a vitaminei B_{12}.

Fosfataza alcalină leucocitară (FAL) este crecută la 70% din cazuri; restul au valori normale.

Trombocitoza este prezentă la peste 50% din pacienţi. Ea este de obicei moderată (450.000-800.000), rareori este de 1.000.000. Reducerea volumului eritrocitar prin flebotomii nu este acompaniată de creşterea numărului de trombociţi. Acest fenomen este expresia autonomiei trombocitopoiezei în PV.

Pe frotiul sanguin periferic pot să apară anomalii morfologice: megalotrombociţi, forme bizare hipogranulare.

Agregarea plachetară (la ADP, epinefrina, colagen) este alterată.

Nivelul plasmatic al beta-tromboglobulinei şi al factorului IV plachetar este crescut. Testele în vitro nu se corelează cu episoadele hemoragice sau trombembolice. Timpul de sîngerare este normal chiar şi la pacienţii cu manifestări hemoragice.

În faza de "epuizare", trombocitopoieza poate deveni deficitară (ineficient) şi disfuncţia plachetară se poate acompania de prelungirea timpului de sîngerare.

Medulograma

Măduva este bogată, cu hiperplazia celor trei serii, frecvent a seriei granulocitare şi megacariocitare. Volumul şi ploidia megacariocitară sînt crescute.

Scanned with OKEN Scanner

La BOM (biopsia osteomedulară) se pot identifica forme de hiperplazie mono-, bi- sau triliniare: eritroidă (rar), eritro-megacariocitară, eritro-granulocitară, sau globală.

Fierul medular la coloraţia PERLS este redus.

Înmulţirea fibrelor de reticulină este constatată la 10-20% din cazuri. Progresia spre faza de "epuizare" este totdeauna însoţită de îngroşarea şi înmulţirea fibrelor de reticulină.

La unii bolnavi apare o mielofibroză francă şi osteoscleroză.

Anomalii citogenetice

Aproximativ 17% din bolnavi prezintă, în momentul stabilirii diagnosticului, anomalii cromozomiale, cele mai frecvente fiind: 20q- şi 1q+. În perioada de transformare (metaplazie mieloidă, mielofibroză, leucemie acută) frecvenţa anomaliilor cromozomiale ajunge la 80%. Anomaliile cele mai deseori întîlnite în această fază: 8+, 9+, 7-, 5q-.

Saturaţia cu O_2 a sîngelui arterial este normală, deobicei. La 10% din bolnavi se poate întîlni o hiposaturaţie între 88-92%. Funcţia pulmonară este, în general, bună. În aceste cazuri hipoxemia este artificială prin consumul O_2 din probă de către numărul crescut de leucocite şi trombocite îndeosebi atunci cînd proba nu este imediat analizată.

VITAMINA B_{12} şi transcobalamina

Nivelul vitaminei B_{12} şi capacitatea serului de a lega vitamina B_{12} sînt crescute în PV. Vitamina B_{12} este peste 900 pg (picograme) la 1/3 din pacienţi iar capacitatea serului de a lega vitamina B_{12} este peste 2200 pg la 3/4 din pacienţi.

TC II (transcobalamina) este normală, TC I şi III sînt crescute; nivelul lor se corelează cu turnover-ul granulocitar.

Anomalii bioumorale

Uricemia şi uricuria sînt crecute la peste 40% din pacienţi. Din aceştia 5-10% sînt simptomatici.

Sideremia, feritina sînt scăzute reflectînd depletia de fier din această afecţiune (datorită şi emisiilor de sînge).

Hiperkaliemia: în caz de hiperplachetoză. De cele mai multe ori este artificială prin eliberarea K^+ din trombocite cu ocazia coagulării sîngelui în vitro.

Histaminemia este crescută şi este implicată în patogeneza ulcerului gastroduodenal la aceşti bolnavi.

Glicemia: fals scăzută prin consumul în vitro de către elementele figurate ale sîngelui.

DIAGNOSTIC. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

"Grupul de studiu al policitemiei vera" a stabilit următoarele criterii de diagnostic pozitiv care servesc totodată şi ca criterii de diferenţiere a PV faţă de alte poliglobulii. După semnificaţia lor relativă, criteriile se împart în majore şi minore.

Scanned with OKEN Scanner

Criterii de categoria A:

A_1. Creşterea volumului eritrocitar (măsurat prin hematii marcate cu Cr^{51}) la peste 32 ml/kg la femei şi la peste 36 ml/kg la bărbaţi.

A_2. Saturaţie cu oxigen a sîngelui arterial: peste 92%.

A_3. Splenomegalie.

Criterii de categoria B:

B_1. Trombocitoza: Tr. ≥ 400.000

B_2. Leucocitoza: L. ≥ 12.000 (în absenţa febrei sau a infecţiei).

B_3. Fosfataza alcalină leucocitară crescută: peste 100 (în absenţa febrei sau a infecţiei).

B_4. Creşterea nivelului seric al vitaminei B_{12}: peste 900 pg/ml sau a capacităţii serului de a lega vitamina B_{12}: peste 2200 pg/ml.

Pentru diagnosticul PV:

- $A_1+A_2+A_3$ sau
- A_1+A_2+2 criterii din categoria B.

Diagnosticul diferenţial se impune cu:

1. Falsele poliglobulii, caracterizate prin o reducere a volumului plasmatic:

- poliglobulia de stress (sindromul Geisböck)
- stările de deshidratare
- pierderile de plasmă

2. Poliglobulii adevărate secundare prin:

A. Hipoxie tisulară generalizată

1. Altitudine
2. Boală pulmonară
3. Boală cardiacă
4. Amestec de sînge arterio-venos: pulmonară, cardiacă, vas mare
5. Anomalii ale Hb cu:

a. Scăderea afinităţii pentru oxigen:

- methemoglobinemie
- sulfhemoglobinemie

b. Hemoglobina anormală cu creşterea afinităţii pentru oxigen:

- Hb Capetown
- Hb Yahima
- Hb Ypsilanti

6. Deficit de 2-3-difosfoglicerat (2,3-DPG) cu devierea la stînga a curbei de disociere a oxi-hemoglobinei.

B. Creşterea producţiei de eritropoietină fără hipoxie tisulară generalizată:

1. Hipoxie localizată a ţesutului renal:

- chist
- stenoza arterei renale

Scanned with OKEN Scanner

2. Stimularea cu androgeni (sindromul Cushing)
3. Tumori cu producţie autonomă de eritropoietină:
   - hepatom
   - fibrom uterin
   - feocromocitom
   - hemangiom cerebelos

De cele mai dese ori criteriile A şi B permit diferenţierea PV de alte poliglobulii. În alte situaţii se impune dozarea eritropoietinei, studiul culturilor în vitro, electroforeza Hb, tomografia computerizată.

Diagnosticul cu alte boli mieloproliferative cronice, de obicei nu întîmpină dificultăţi. Bolnavii cu PV consultaţi pentru prima dată după hemoragii, cu volum eritrocitar normal, se pot confunda cu trombocitemia esenţială sau leucemia granulocitară cronică. În stadiul avansat tabloul clinico-hematologic al PV poate fi similar celui din metaplazia mieloidă cu mielofibroză.

TRATAMENT

Etiologia PV fiind necunoscută, tratamentul va fi patogenetic şi simptomatic.

Obiectivele tratamentului: reducerea masei eritrocitare, combaterea simptomelor legate de boală.

Mijloace terapeutice: Flebotomia (emisia de sînge) şi tratamentul antiproliferativ (^{32}P sau citostatice).

Nu există schemă unică de tratament. Tratamentul trebuie individualizat în funcţie de vîrstă, boli asociate, complicaţii, fază de evoluţie, simptome şi parametrii hematologici.

Emisiile de sînge

Odată diagnosticul stabilit se procedează la emisii de sînge care asigură o reducere relativ rapidă şi controlată a volumului eritrocitar şi previne complicaţiile hemoragice, respectiv trombembolice la pacienţii susceptibili la aceste complicaţii.

Iniţial se efectuează emisii de 300-500 ml sînge tot la 2 zile pînă la reducerea HT între 40-45%. La persoanele în vîrstă sau la cei cu boli cardio-vasculare la care modificările hemodinamice bruşte reprezintă un risc, cantitatea emisă va fi de 200-300 ml pe şedinţă.

În cazurile de urgenţă: manifestări clinice severe (cerebrale, iminentă de ocluzie vasculară) sau urgenţe chirurgicale, se fac emisii masive cu reinfuzie de plasmă sau înlocuitori.

La fiecare 500 ml de sînge se pierd aproximativ 200 mg de fier şi pacienţii, după un timp, devin sideropenici. Hematiile sideropenice sînt rigide contribuind la realizarea hipervîscozităţii. Din acest motiv, hematocritul trebuie adus la valori subnormale, evitînd astfel accidentele vasculare observate la pacienţii trataţi numai prin flebotomie. Cercetări mai recente infirmă însă modificările reologice a eritrocitului în deficitul de fier. Administrarea de fier impune flebotomii mai energice la aceşti pacienţi.

Scanned with OKEN Scanner

Emisiile de sînge ameliorează simptomele legate de hipervolemie şi hipervîscozitate, însă nu suprimă producţia de eritrocite, nu influenţează pruritul, trombocitoza şi hepato-splenomegalia. Incidenţa complicaţiilor trombembolice este mai mare în grupul pacienţilor trataţi exclusiv prin flebotomie decît la cei trataţi cu medicaţie mielosupresivă.

Pacienţii tineri fără antecedente vasculare, fără hipertrombocitoză pot beneficia timp îndelungat de emisii ca singur tratament cu condiţia ca emisiile pentru menţinerea unui HT de 40-45% să nu fie mai frecvente de 1/lună şi să nu existe complicaţii ale bolii.

Asocierea de Aspirină şi Dipiridamol nu pare să reducă incidenţa trombemboliilor, însă creşte frecvenţa hemoragiilor digestive.

Tratamentul mielosupresiv

Este indicat în următoarele situaţii:

1. La bolnavii în vîrstă unde riscul trombemboliilor, printr-o suferinţă coexistentă, este crescut sau la cei cu antecedente trombembolice.
2. La bolnavii cu complicaţii trombembolice cu toate că HT este normal.
3. La bolnavii cu necesităţi crescute de emisii.
4. La cei cu acces venos dificil
5. În cazul splenomegaliilor voluminoase
6. La bolnavii simptomatici: prurit, dureri osoase
7. La cei cu leucocitoza peste 50.000/mmc şi trombocitoză peste 1.000.000/mmc.

Alegerea tratamentului mielosupresiv

La persoanele tinere se preferă agenţii nemutageni. Un astfel de citostatic este

* **HYDROXYUREEA** (antimetabolit - inhibă ribo-nucleotid-reductaza). Se administrează 1-1,5 g per 24 ore, după normalizarea hematocritului prin emisii. Controlul săptămînal al HT şi a valorilor hemogramei se impune, cel puţin la începutul tratamentului. Pentru evitarea complicaţiilor hiperuricemiei şi ale uricuriei, se asociază inhibitori de xantinoxidază (Mylurit 300 mg/zi). Tratamentul se întrerupe la sub 3.500 leucocite şi sub 100.000 trombocite şi se reia cu 50% din doză după normalizarea acestor elemente figurate.

Emisiile intermitente în asociere cu Hydroxyuree sînt de preferat unui tratament citostatic excesiv şi exclusiv.

Agenţii alchilanţi

* **LEUKERANUL** (Chlorambucil) este agentul cel mai frecvent utilizat în tratamentul PV. Deoarece riscul leucemiei la cei trataţi cu Leukeran este de 13 ori mai mare faţă de cei trataţi numai prin flebotomii şi de 2-3 ori mai ridicat faţă de cei trataţi cu fosfor radioactiv, se recomandă numai persoanelor în vîrstă (peste 70 de ani). Doza de atac este de 6-8 mg/zi. Răspunsul favorabil este întîlnit la 85% din pacienţi, iar durata remisiunii neîntreţinute este de 5-6 luni.

Scanned with OKEN Scanner

* **BUSULFANUL** este mai puţin leucemogen. Se administrează în cure intermitente (4 săptămîni) şi în doze mici (sub 6 mg/zi). Administrat în acest mod riscul leucemogen este egal cu cel al lotului de bolnavi trataţi cu P^{32}.

Asocierea emisiilor intermitente de sînge tratamentului cu agenţi alchilanţi este de recomandat.

Complicaţiile posibile ale tratamentului cu agenţi alchilanţi sînt: aplazia medulară şi neoplaziile hematologice, cutanate, de tract digestiv.

FOSFORUL RADIOACTIV. Emite raze beta care străbat distanţe scurte, reprezentînd o modalitate de iradiere locală a măduvei. Ţesutul hematopoietic neoplazic captează mai mult fosfor decît acelaşi tip de ţesut în condiţii normale (se încorporează în nucleoproteine) deci, implicit organele interesate în PV (măduva şi teritoriile de hematopoieză extramedulară). Doza este de 2,5 mCi/m². Efectul se instalează în aproximativ 10 săptămîni. În acest interval se va menţine HT în limitele normalului prin emisii de sînge. Dacă răspunsul terapeutic nu apare după 12 săptămîni se administrează o a doua doză de 1,5 mCi/m². Aproximativ 85% din pacienţi răspund favorabil la acest tratament. Durata remisiunii este de 6-24 luni. Datorită efectului leucemogen, P^{32} este indicat la persoanele în vîrstă (peste 70 de ani).

Tratamentul adjuvant

1. Profilaxia hiperuricemiei şi uricuriei cu inhibitori de xantinoxidaza (Mylurit 300 mg/zi)
2. Tratamentul pruritului:
   - Antihistaminice H_1:
     * **Criptoheptadin** 3 x 4 mg/zi
   - Antihistaminice H_2:
     * **Cymentidin** 4 x 300 mg/zi
   - Colistiramina
   - Antiprostaglandinice:
     * **Aspirina**
3. În caz de trombocitoză necontrolată - trombocitafereză.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Durata medie de supravieţuire a bolnavilor cu PV este de 10-15 ani. Fără tratament 1-5 ani.

Elemente de prognostic: vîrsta, hepatomegalia şi leucocitoza în momentul stabilirii diagnosticului. Anomaliile citogenetice la debut nu au semnificaţie prognostică deosebită, însa, cele care apar pe parcurs pot semnala evoluţia spre leucemie acută, sindrom mielodisplazic sau metaplazie mieloidă cu mielofibroză (MMM).

Aproximativ 75% din decese sînt cauzate de următoarele complicaţii:

- tromboze 31%
- leucemie acută . . . 19%
- alte neoplazii . . . 15%

Scanned with OKEN Scanner

- hemoragii 5%
- faza de "epuizare" . 5%

Leucemia acută

Este aproape totdeauna de tip mieloblastic. Incidenţa după tratamentul cu P^{32} şi Leukeran este de 10-15% după 10 ani de evoluţie. Aproximativ 50% din cazurile de leucemie acută sînt precedate de un sindrom mielodisplazic.

Faza de "epuizare"

La unii pacienţi, boala, după un timp de evoluţie, intră într-o fază în care HT rămîne la valorile normale fără tratament timp de luni sau ani de zile. Această fază este denumită faza de "epuizare". Splina creşte în volum, însă, fibroza medulară este moderată. Uneori, volumul eritrocitar continuă să fie crescut însă HT este normal din cauza hemodiluţiei.

Metaplazia mieloidă cu mielofibroză (MMM)

Aproximativ 10% din pacienţi au această evoluţie spre fibroză medulară importantă splenomegalie, anizo-, poichilocitoza eritrocitară şi tablou leucoeritroblastic - tablou care nu se poate deosebi de MMM.

Intervalul de la apariţie pînă la aceasta poate fi variabil între 2 şi 13 ani. Face parte din evoluţia naturală a PV. Nu se pot distinge prospectiv pacienţii care vor evolua către această fază.

Bibliografie selectivă

1. Hansz J., Kozlowska-Skrzypczak, and Mencel P.: Usefulness of the assessment of erythroid progenitors growth for differential diagnosis of primary and secondary polycytemias. Folia Hematol., Leipzig, 114/5/: 630-637, 1987
2. Jackson N., Crocker J., and Boughton B.: Skin mast cells in polycytemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of prurizus. Britich J. Dermatol. 116: 21-29, 1987
3. Najean Y., Deschamps A., et al.,: Acute leukemia and myelodysplasia in policitemia vera. A clinical study with long-term follow-up. Cancer, 61: 89-95, 1988
4. Reid C. D. L., Fidler J., and Kirk A.: Endogenous erythroid clones /EEC/ in polycythemia and their relationship to diagnosis and the response to treatment. British J. of Hematol. 68: 395-400, 1988
5. West O. W.: Hydroxyureea in the treatment of polycythemia vera: a prospective study of 100 patients over a 20 year period. Southern Med. J. 80/3/: 323-327, 1987
6. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company, New York, 1990
7. Zankovich R., Thiele J., et al.,: Prognostic parameters in polycythemia vera rubra. Wissenschaftliche Zeitschrift für die gesamte Medizin 82: 889-927, 1987

Scanned with OKEN Scanner

III 1.3. METAPLAZIA MIELOIDĂ CU MIELOFIBROZĂ (MMM)

DEFINIŢIE: boală mieloproliferativă cronică caracterizată prin metaplazie mieloidă splenică, hepatică etc., fibroză medulară, granulocite imature, eritroblaşti şi hematii în lacrimă în sîngele periferic.

ETIOLOGIA: este necunoscută. Există o formă primară, idiopatică şi forme secundare în:
- intoxicaţii cu substanţe anorganice (fosfor, arsen, fluoruri)
- după medicamente imunosupresive (Busulfan)
- infecţii (tuberculoză, sifilis)
- neoplazii (cancere, limfome)
- boli de colagen
- expunere la Rx
- intoxicaţii cu benzen
- alte boli mieloproliferative cronice (LGC, PV)

PATOGENIE: este o boală clonală (studii cromozomiale şi enzimatice). Fibroblaştii nu fac parte din clonă. Există 4 elemente patogenetice principale:
1. Mieloproliferarea este preponderentă pe seria granulocitară şi megacariocitară, rezultînd granulocitoza şi trombocitoza.
2. Mielodisplazia poate fi prezentă iniţial sau apare mai tardiv şi explică leucopenia şi trombocitopenia.
Anemia este constantă şi rezultă din hematopoeza ineficientă, insuficientă, moderată hemoliză şi sechestrare splenică, creşterea volumului plasmatic. Uneori se întîlneşte o anemie hemolitică autoimună.
3. Fibroza medulară este reactivă.
Toate cele trei tipuri majore de colagen (I, III, IV) prezente în măduva normală sînt crescute în MMM şi în special colagenul III (întîlnit în vasele sanguine şi colorabil cu sărurile de aur).
Peptida aminoterminală a procolagenului III creşte în plasmă.
Fibroza medulară se corelează cu creşterea numărului de megacariocite displazice în măduvă. Chiar şi în prezenţa unei fibroze masive cu eritropoeza şi granulocitopoieza reziduală minimă, se constată numeroase megacariocite.
Fibroza este rezultatul eliberării de către megacariocitul displazic a factorilor de creştere a fibroblaştilor:
- PDGF-β (platelet derived beta growth factor) ¦ **ambele eliberate de**
- TGF-β (transforming growth factor beta) ¦ **granulele alfa ale megacariocitelor**
- IL 1 alfa,beta (interleukina 1 alfa, beta)

Scanned with OKEN Scanner

Factorul 4 trombocitar inhibă colagenaza şi astfel favorizează acumularea de colagen. Mecanismul de acţiune al factorilor de creştere a fibroblastului nu este pe deplin cunoscut. TGF-beta poate stimula sau inhiba fibroblastul în funcţie de repertoriul factorilor de creştere prezenţi în micromediu.
4. Hematopoieza extramedulară. Este predominentă la nivelul splinei şi al ficatului, însă practic, în orice organ sau ţesut pot apare focare de hematopoieză. Hematopoieza extramedulară, cantitativ, este puţin însemnată.

DATE CLINICE

Vîrstă. Sex.
MMM poate apare la orice vîrstă, însă frecvenţa maximă este la 60 ani. La adulţi ambele sexe sînt afectate în mod egal. La copii se notează o prepondernţă la fetiţe (de 2 ori).
Simptomatologie
- Astenie
- Simptome legate de anemie
- Dureri osoase
- Balonări, discomfort abdominal, jenă dureroasă în hipocondrul stîng
- Mai rar - debut printr-un infarct splenic
- Aproximativ 1/3 din bolnavi sînt asimptomatici, diagnosticul fiind stabilit accidental.

Semne clinice
- Paloare, subicter
- Purpură
- Splenomegalie virtual prezentă la toţi bolnavii. Splina, după unele tratate ar creşte în jur de 1cm/an.
- Hepatomegalia - 50-60%
- Adenopatii - 30%
- Hipertensiune portală: creşte fluxul splenoportal, scade complianţa hepatică - fibroză perisinusală + MM
- Alte focare de hematopoieză extramedulară sau tumori fibrohematopoietice ganglionare, în rinichi, suprarenale, intracranian, intraspinal, pe suprafeţele seroase (produc exudate). Exudatele pot conţine megacariocite, granulocite, eritroblaşti.

DATE DE LABORATOR

În evoluţia MMM putem asista uneori la succesiunea în timp a două faze:
A. O primă fază de proliferare cu granulocitoză, trombocitoză şi, eventual, eritrocitoză.
B. O a doua fază de pancitopenie

Scanned with OKEN Scanner

* **Anemia** este prezentă la majoritatea pacienţilor. Este normocromă, normocitară.
* **Leucocitele:** 75% din cazuri - leucocitoză; 25% - leucopenie sau număr normal de leucocite. De obicei, leucocitoza este moderată: sub 40.000.
* **Trombociţii:** crescuţi în 30-50% din cazuri, rareori peste 1.000.000. La 30% din cazuri - moderată trombopenie.
10% - pancitopenie.
Tabloul sanguin periferic:
- anizocitoză, poichilocitoză eritrocitară, hematii în "lacrimă", eritroblaşti
- devierea la stînga a formulei leucocitare - mai puţin pronunţată decît în leucemia granulocitară cronică (LGC); uneori - bazofilie.
- FAL (fosfataza alcalină): crescută în 25% din cazuri, scăzută în 25% din cazuri. Uneori: hipo- sau hipersegmentarea şi granulaţia anormală a neutrofilelor. În 15% din cazuri în momentul stabilirii diagnosticului întîlnim o neutropenie.
- megalotrombociţi, anomalii de granulaţie, nuclei de megacariociţi sau megacariociţi circulanţi
- uneori, anticorpi antieritrocitari, testul HAM pozitiv sau hemoglobinopatie cîştigată
- numărul de reticulociţi este frecvent crescut
- număr crescut de celule stem circulante
Examenul măduvei osoase
- deseori puncţie albă
- BOM (biopsia osteomedulară): hiperplazia seriei granulocitare şi megacariocitare, fibroză. Uneori şi hiperplazia seriei eritrocitare.
Megacariociţii - frecvent displazici: micromegacariociţi sau megacariociţi giganţi cu anomalii de lobulaţie.
Granulocitele pot prezenta hipo- sau hipersegmentare, anomalii de granulare, asincronism de maturaţie nucleocitoplasmatic.
Uneori: hematopoieză intrasinusală. Sinusurile sînt dilatate.
Fibroză reticulinică sau colagenă de grade variabile. Uneori masivă, mutilantă.
Anomalii funcţionale ale elementelor figurate:
- **Neutrofile:** alterarea fagocitozei, a consumului de oxigen, a reducerii DNBT, generarea de peroxid de hidrogen, scăderea peroxidazei şi a glutation reductazei.
- **Trombociţi:** alterarea agregării, a răspunsului la epinefrină, scăderea lipo-oxigenazei. Rareori se decelează un anticoagulant lupic.
Anomalii imunologice:
- În 50% din cazuri: anomalii ale imunităţii umorale:
  - anticorpi antieritrocitari, antinucleari, antigamaglobuline, antifosfolipide, antitisulari nonorganospecifici sau organospecifici.
  - complexe imune circulante
  - depozite tisulare de complexe imune
  - creşterea procentului de limfoplasmocite medulare
  - amiloidoza
  - gammopatii monoclonale

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea MMM cu lupusul eritematos, periarterita nodoasă, sclerodermia precum şi existenţa unei mielofibroze acute reversibile după corticoterapie, sugerează rolul posibil al mecanismelor imune în MMM cel puţin în unele situaţii.

Modificări osoase: o proporţie mare de bolnavi prezintă osteoscleroză decelabilă radiologic: coaste, stern, bazin, vertebre, calotă, epifize proximale femurale, humerale.

Leziunile osteolitice sînt rare şi pot fi expresia unor sarcoame granulocitice.

Anomalii bioumorale:

- hiperuricemie
- hiperhistaminemie
- creşterea LDH, a FAS, a bilirubinei
- scăderea albuminemiei si a colesterolemiei

Anomalii citogenetice:

1/3 din bolnavi prezintă anomalii cromozomiale: -7, +8, 11q-, 20q-. Modificările cariotipului pot semnala evoluţia spre o leucemie acută.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

1. LGC:

- Leucocitoza este mai exprimată (peste 30.000 la toţi pacienţii şi peste 100.000 la jumătate)
- Devierea la stînga mai exprimată
- Anizocitoza, poichilocitoza eritrocitară este discretă
- Mielofibroza este rară şi mai puţin exprimată
- Cromozomul Ph este prezent

Uneori în LGC mielofibroza şi modificările displazice ale elementelor figurate fac dificilă diferenţierea între aceasta şi MMM. Această situaţie precede frecvent transformarea blastică a LGC.

2. Leucemia cu celule "păroase":

Nu există anomalii de formă a eritrocitelor, splenomegalia şi fibroza medulară sînt mai puţin exprimate. Pe frotiu sînt prezente celule "păroase".

3. SMD. În cazurile de pancitopenie cu modificări displazice se impune diagnosticul diferenţial. Însă, splenomegalia şi fibroza medulară intensă tranşează diagnosticul în favoarea MMM.

4. Carcinomul metastatic, infecţiile diseminate cu Mycobacterii atipice pot produce fibroze medulare reactive, uneori cu metaplazie mieloidă splenică.

5. Alte afecţiuni care pot produce mielofibroze secundare: mastocitoza, limfadenopatia angioimunoblastică, mielomul multiplu, lupusul eritematos, periarterita nodoasă, hipovitaminoza D, histiocitoza X.

6. Boli care pot coincide cu MMM: limfom malign, LLC, leucemia cu celule "păroase", macroglobulinemia Waldenstrom, amiloidoza, mielomul, gammopatia monoclonală benignă.

Scanned with OKEN Scanner

Toate bolile mieloproliferative pot prezenta fibroză medulară reticulinică, însă rar fibroză colagenică. În leucemia acută megacarioblastică fibroza este intensă (mielofibroza acută).
PV netratată cu P^{32} (5%) şi tratată cu P^{32} (20%) poate să evolueze spre un tablou similar cu MMM. Aceasta apare rapid sau se instalează lent. Rareori MMM evoluează spre PV cu dispariţia mielofibrozei. La 5% din bolnavii cu MMM în final apare o leucemie acută de cele mai multe ori mieloblastică.

TRATAMENT

Pacienţii asimptomatici pot prezenta o boală stabilă fără tratament timp de ani de zile.
Androgenii şi glucocorticoizii
Anemia severă poate fi ameliorată cu androgeni (Danazol 200mg la 6-8 ore per os timp de cîteva săptămîni).
Bolnavii cu anemie hemolitică pot beneficia de tratament cu Prednison 40mg/m2/zi.
La copii dozele mari de corticoizi pot ameliora mielofibroza.
Tot pentru anemie: transfuzii cu masă eritrocitară.
Chimioterapia
BUSULFAN 2-4 mg/zi pentru hiperplachetoză, splenomegalie, leucocitoză simptomatică.
HYDROXYUREE 0,5-1,5 g/zi pentru hepatosplenomegalie, trombocitoză, semne generale. Creşte concentraţia Hb, reduce intensitatea fibrozei medulare.

Radioterapie
- pe splină:
  - indicaţii:
    1. infarcte splenice
    2. splenomegalie masivă cu contraindicaţii de splenectomie
    3. anemie hemolitică sau necesităţi mari de transfuzii
  - doza: 50-200 rads (0,5-2 Gy)
- pe abdomen: în ascită prin MM peritoneală
- pe ariile de dureri osoase intense (tumori fibrohematopoietice)
- pe tumorile fibrohematopoietice extramedulare

Splenectomia
- indicaţii:
  1. Splenomegalie dureroasă
  2. Hipersplenism, anemie hemolitică, trombocitopenie severă
  3. Hipertensiune portală

În cazul blocajului hepatic se face şunt splenorenal.
- mortalitatea operatorie: 10%

Scanned with OKEN Scanner

Interferon: în stadiu experimental
În stadiu experimental:
- **1,25 dihydroxyvitamina D:**
  - ameliorare, însă utilizarea este limitată de hipercalcemie şi hiperfosfatemie
  - mecanism de acţiune: inhibiţia megacariocitului
- **substanţe care previn formarea de colagen**: inhibitori de monoaminoxidază (IMAO).
- **chiuretaj medular biiliac**: rezultat bun la un caz.

Transplantul de măduvă: poate fi luat în discuţie la persoane sub 40 ani cu măduva compatibilă disponibilă.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Supravieţuirea medie a pecienţilor cu MMM este de 5 ani (variaţii de la 1 la 15 ani). Prognosticul bolii se corelează cu severitatea anemiei, trombocitopeniei, a hepatomegaliei în momentul diagnosticului. Splenomegalia nu are valoare prognostică. Febra prezentă în momentul diagnosticului şi hemoliza au deasemenea semnificaţie prognostică defavorabilă.

Cauzele majore de deces:
- infecţii
- hemoragii
- hipertensiune portală
- transformarea în leucemie acută. Leucemia acută poate fi precedată de apariţia sarcoamelor granulocitice.

Bibliografie selectivă

1. Cornfield D. B., Shipkin P., Alavi A., Becker J., and Peyster R.: Intracranial myeloid metaplasia: diagnosis by CT and Fe^{52} scans and treatment by cranial irradiation. Amer. J. Hematol., 15: 273-278, 1993
2. Demory J. L., Dupriez Brigitte et al.,: Cytogenetic studies and their prognostic significance in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 47 cases. Blood, 72/3/: 855-859, 1988
3. Rondeau E., Solal-Celigny, P., Dhermy D., et al.,: Immune disorders in agnogenic myeloid metaplasia: relation to mylefibrosis. Brit. J. Hematol. 53: 467-475, 1983
4. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New York, 1990
5. Wolf C. Barbara, Neiman R. S.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia: pathophysiologic implications of the correlation between bone marrow changes and progression of splenomegaly. Blood, 65/4/: 803-809, 1985

Scanned with OKEN Scanner

III 1.4. TROMBOCITEMIA ESENŢIALĂ SAU IDIOPATICĂ (TH)
(TROMBOCITEMIA PRIMARĂ. TROMBOCITEMIA HEMORAGICĂ)

Trombocitemia esenţială este o boală clonală a producţiei de trombocite. Diagnosticul presupune o trombocitoză persistentă (peste 600.000 cel puţin, însă, în general, peste 1.000.000). Din nefericire, nu există semne clinice sau teste de laborator specifice şi, în consecinţă diagnosticul se stabileşte prin excluderea afecţiunilor cauzatoare de hiperplachetoză (boli generale, boli mieloproliferative cronice, sindroame mielodisplazice).

ETIOLOGIE. PATOGENIE

Trombocitemia esenţială este o boală clonală înrudită patogenetic cu alte boli mieloproliferative cronice. Studiile pe trei femei heterozigote pentru izoenzimele A şi B ale G6PD au demonstrat că eritrocitele, granulocitele, trombocitele şi o subpopulaţie de limfocite B provin de la o singură celulă stem. Dintre aceste linii celulare, producţia de megacariocite şi, implicit, de trombocite este în primul rînd afectată.

Studiile pe culturile în vitro au demonstrat pe lîngă numărul crescut de CFU-Meg (unităţi formatoare de colonii megacariocitare) că acestea cresc şi autonom, fără adaos de factori de creştere. Acestea seamănă cu coloniile "endogene" de BFU-E (burst forming units erythroid) sau CFU-E (colony forming units erythroid) din policitemia vera.

Altă dovadă a afectării celulei stem multipotente este granulocitoza la 40-50% din pacienţii cu TH, precum şi demonstrarea coloniilor eritroide "endogene" (CFU-E) la unii bolnavi cu TH.

Această asemănare cu PV a ridicat problema dacă PV şi TH nu sînt variante ale aceluiaşi proces patologic. Deosebirile clinice între cele două afecţiuni infirmă această ipoteză.

Etiologia TH nu este conoscută şi s-au descris în literatură pînă în prezent, numai două cazuri familiale.

DATE CLINICE

Boala este rară, cea mai rară din cadrul bolilor mieloproliferative cronice.

Incidenţa: 7/1.000.000/ an. Vîrsta incidenţei maxime este de 50-70 de ani. Ambele sexe sînt afectate în mod egal. Există o populaţie de bolnavi, reprezentată de femei tinere. Prin utilizarea din ce în ce mai frecventă a screeningului prin numărătoarele automate de elemente figurate s-au decelat un număr crescut de

Scanned with OKEN Scanner

pacienţi asimptomatici. Într-o statistică recentă, 2/3 din pacienţi sînt asimptomatici. Dintre pacienţii simptomatici 30-50% prezintă manifestări hemoragice sau vaso-ocluzive microcirculatorii.

Manifestările hemoragice sînt similare celor observate în disfuncţiile plachetare: hemoragii cutaneo-mucoase (epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive, echimoze). Hemoragii severe pot apare postoperator. Consumul de aspirină agravează manifestările hemoragice. Mecanismele principale ale hemoragiilor sînt: trombopatia, tromboza urmată de infarct hemoragic şi coagulopatia de consum.

Cea mai frecventă manifestare vaso-ocluzivă este eritromelalgia: dureri cu caracter de arsură, eritem şi căldură în porţiunea distală a extremităţilor, care poate progresa spre cianoză şi necroza a falangelor distale. Aceste manifestări sînt secundare agregării trombocitare diseminate şi a efectelor toxice capilare ale metaboliţilor de acid arahidonic plachetar.

Alte manifestări vaso-ocluzive microcirculatorii sînt cele vasculocerebrale tranzitorii de tip ischemic: cefalee, tulburări de vedere, ameţeli, convulsii, pareze.

Trombozele arteriale sînt mai rare: infarct, accidente vasculare cerebrale. O complicaţie şi mai rară este tromboza arterei splenice cu asplenism prin atrofie: aceasta este urmată de creşterea dramatică a numărului de trombociţi.

Trombemboliile venoase pot interesa şi ele orice teritoriu, dar se pare că nu sînt mai frecvente decît la populaţia generală de aceeaşi vîrstă.

Pruritul tegumentar este prezent la 10-15% din cazuri.

Examenul obiectiv:

- Manifestări hemoragice cutaneo-mucoase
- Splenomegalie moderată, la 30% din pacienţi. Prin ecografie sau scintigrafie, splina este găsită mărită în 60-70% din cazuri.

DATE DE LABORATOR

Prin definiţie, trombociţii sînt crescuţi la valori de peste 600.000.

Pe frotiu se remarcă o anizotrombocitoză (micro- şi macrotrombociţi). Uneori sînt prezenţi nuclei de megacariociţi.

Leucocitoza este prezentă la 50% din bolnavi. Este moderată, în general sub 40.000. Pe frotiu: neutrofilie, eventual cîteva elemente imature (mielocite, metamielocite). Procentul de bazofile, eozinofile poate fi crescut. FAL, de obicei, este normală, însă se pot întîlni valori crescute sau scăzute.

Anemia moderată este relativ constantă. Volumul şi morfologia sînt normale. După hemoragii repetate se instalează o anemie hipocromă microcitară (feriprivă). Evoluţia spre MMM este marcată prin apariţia hematiilor în "lacrimă".

În atrofia splenică se întîlnesc pe frotiu hematii în "semn de tras la ţintă", corpi Howell-Jolly şi acantocite.

Medulograma evidenţiază o hiperplazie megacariocitară şi granulocitară. Megacariocitele sînt voluminoase şi polilobate.

Scanned with OKEN Scanner

La BOM (biopsia osteomedulară) se constată acelaşi aspect de hiperplazie megacariocitară, eventual şi granulocitară, cu grade variabile de fibroză medulară.

Durata de viaţă a trombocitelor este normală sau uşor diminuată.

Funcţiile plachetare sînt alterate: agregarea, în special, după epinefrină. Uneori se constată o tendinţă la agregare spontană.

Anomaliile structurale ale factorului von Willebrand plasmatic pot contribui la manifestările hemoragice.

Anomalii bioumorale:
- Hiperuricemie
- Creşterea nivelului seric al vitaminei B_{12}
- Creşterea histaminemiei

Anomalii de cariotip: anomalia 21q- pare să fie cea mai comună.

DIAGNOSTIC

CRITERII DE DIAGNOSTIC:
1. Trombociţi peste 1.000.000
2. Hiperplazie megacariocitară
3. Absenţa cromozomului Ph^1
4. Absenţa creşterii masei eritrocitare
5. Absenţa sindromului mielodisplazic (sindromul 5q-, anemia refractară cu sideroblaşti inelari)
6. Absenţa unei afecţiuni asociate cu trombocitoză reactivă:
   a. boli inflamatorii cronice:
      - colagenoze
      - b. Crohn
      - TBC
      - ciroza hepatică
      - sarcoidoza
      - osteomielita
   b. boli inflamatorii acute:
      - convalescenţa bolilor infecţioase acute
   c. hemoragii acute
   d. deficitul de fier (şi fără anemie!!!)
   e. boli maligne:
      - cancere solide
      - limfome maligne
   f. răspuns medicamentos:
      - Vincristin
      - Epinefrin
   g. postoperator:
      - splenectomie
      - alte intervenţii
   h. exerciţiu fizic intens

Scanned with OKEN Scanner

i. trombocitoza rebound (după trombocitopenie)
- oprirea tratamentului citostatic
- oprirea consumului de alcool
- tratamentul anemiei Biermer

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL:

1. Trombocitozele reactive.
În aceste afecţiuni trombocitoza rareori (sub 5% din cazuri) depăşeşte 1.000.000; prezenţa semnelor bolii de bază tranşează diagnosticul,
2. Alte boli mieloproliferative cronice.

a. Diagnosticul diferenţial cu PV este deseori fără probleme: valoarea crescută a HT. După hemoragii repetate sau hemoragie masivă, HT este normal. Proba terapeutică cu preparate de fier este utilă, creşterea HT şi volumului eritrocitar pledînd pentru PV.

b. Leucemia granulocitară cronică: anemie, leucocitoză, trombocitoză - ca şi în TH, însă leucocitoza este mai puţin accentuată, splina este mai mică în TH. Uneori numai cariotipul poate tranşa diagnosticul diferenţial.

c. Metaplazia mieloidă cu mielofibroză. MMM se poate asocia cu o hipertrombocitoză. Însă, splenomegalia importantă, anizopoichilocitoza eritrocitară, tabloul leucoeritroblastic şi, în plus, fibroza reticulinică şi colagenică caracteristică pledează pentru MMM.
3. SMD (sindroame mielodisplazice)
Anemia este mai pronunţată, este macrocitară. Prezenţa sideroblaştilor inelari şi a anomaliei 5q- indică faptul că trombocitoza este secundară SMD.

TRATAMENT

Pacienţii cu manifestări hemoragice şi vasoocluzive trebuie trataţi prompt pentru reducerea numărului de trombociţi.
Mijloace terapeutice:
- Trombocitafereza
- P^{32} în doze de 3-5 microCi
- Busulfan 2-6 mg/zi
- Melfalan 2 mg/zi sau 40 mg/lună
- Clorambucil 2-6 mg/zi

Tratamentul cu P^{32} şi agenţi alchilanţi prezintă riscul leucemiilor şi al malignităţilor secundare gastrointestinale.

- **Hydroxyureea:**
  * este un antimetabolit fără efecte mutagene
  * doza de atac: 15 mg/kg cu adaptarea dozelor în funcţie de răspuns. Scade numărul de trombociţi (la 90% din pacienţi) la sub 600.000 după 2-6 săptămîni de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii tineri cu trombocitoză asimptomatică pot fi urmăriţi timp de ani de zile fără tratament.

În crizele vasoocluzive: Aspirina, 300-600 mg/zi p.o. Dacă pacientul este tînăr şi crizele vasoocluzive sînt bine controlate cu Aspirină, nu se intervine cu citostatice.

- **Anagrelidul:** un inhibitor al funcţiei plachetare a fost recent încercat. Scade numărul de trombociţi, fără ca hematiile şi leucocitele să fie influenţate.
- **Interferonul:** experienţă puţină; se pare că ar avea perspective

Preoperator: trombocitafereza + Hydroxyuree (30 mg/kg)
Splenectomia este contraindicată în TH exceptînd o urgenţă: tromboza de venă splenică.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Prognosticul quo ad longitudinem vitae este bun. Durata medie de supravieţuire este probabil de peste 10 ani. Prognosticul la pacientele tinere este mai favorabil.

Evoluţia posibilă: spre leucemie acută, MMM sau tranziţie spre PV în aproximativ 10 % din cazuri.

Bibliografie selectivă

1. Dudley J. M., Messinezi M. et al.,: Primary thrombocythemia: diagnostic criteria and simple scoring system for positive diagnosis. British. J. of Hematol. 71: 331-335, 1989
2. Fialkow P. J., Faguet G. B., Jacobson R. J., Vaidya K. and Murphy S.: Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. Blood, 58/5/: 916-119, 1981
3. Silver R. T.: Interferon in the treatment of myeloproiferative disorders. Semin. in Hematol. 27/3/: 6-14, 1990
4. Stoll D. B., Peterson P., et al.,: Clinical presentation and natural history of patients with essential thrombocythemia and the Phyladelphia Chromosome. Am. J. Hematol. 27: 77-83, 1988
5. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New-York, 1990

Scanned with OKEN Scanner

III.2. LEUCEMIILE ACUTE (LA)

Leucemiile acute (LA) sînt boli clonale ale celulei stem limfoide (LA limfoblastice), respectiv ale celulei stem mieloide sau a progenitorilor (LA mieloide). Se caracterizează prin acumularea de celule imature (blastice) în măduvă şi teritoriile extramedulare.

ETIOLOGIE. PATOGENIE.

Etiologia LA este necunoscută. În producerea bolii probabil cooperează mai mulţi factori. De exemplu, dozele mari de iradiere sau benzenul la majoritatea celor expuşi nu produc leucemie acută, însă incidenţa acestei afecţiuni este mai mare printre cei expuşi la aceste noxe. Leucemia acută poate rezulta ca urmare a acţiunii unor factori de ordin fizic sau chimic asupra cromozomilor subiecţilor susceptibili sau a incorporării informaţiei genetice de origine virusală într-o celulă stem susceptibilă.

Factori etiologici cunoscuţi:

1) Fizici: radiaţiile ionizante şi electromagnetice
2) Chimici: benzen, cloramfenicol, fenilbutazonă
3) Virusali: HTLV1 (human T leukemia lymphoma virus 1)
4) Genetici:
   a) incidenţa familială crescută
   b) incidenţa crescută a bolii la gemenii univitelini
   c) incidenţa crescută în unele boli congenitale:
      - imunodeficienţe congenitale (agammaglobulinemia legată de sex, sindromul Wiscott-Aldrich, imunodeficienţa combinată congenitală)
      - boli congenitale caracterizate prin fragilitate cromozomială (sindromul Bloom, anemia Fanconi, sindromul ataxie telcangiectazie)
      - alte anomalii cromozomiale congenitale (sindrom Down, Klinefelter, Patau)
5) Boli hematologice predispozante:
   - bolile mieloproliferative cronice
   - hemoglobimuria paroxistică nocturnă
   - limfome maligne, mielom multiplu (rolul iradierii şi a agenţilor alchilanţi)

Leucemiile acute pot apare "de novo" sau secundare unor factori leucemogeni cum sînt radiaţiile ionizante şi agenţii alchilanţi. Aceste leucemii acute numite secundare pot fi precedate de sindroame mielodisplazice. În majoritatea lor sînt mieloide.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIE

Proliferarea malignă suprimă hematopoieza normală. Consecinţa este reprezentată de pancitopenie. Mecanismul este necunoscut. Probabil există o eliberare, de către celulele leucemice, a unor factori inhibitori. Celulele leucemice au un ciclu generativ mai lent decît corespondentul lor normal, însă procentul celulelor aflate în ciclu este mai mare.

Se presupune că cel puţin în unele situaţii proliferarea celulei leucemice este susţinută prin factori de creştere din micromediu sau produşi înşăşi de celula leucemică.

a) **Semnele directe leucemice**

Sînt consecinţa:

1. infiltraţiei diferitelor ţesuturi şi organe cu celule leucemice (adenopatii, hepatosplenomegalie, interesarea SNC, a gonadelor, a tegumentelor, etc).
2. sindromul de leucostază şi hipervîscozitate (în cazul unor hiperleucocitoze).

b) **Semne indirecte leucemice**

1) Hematologice (sindromul de insuficienţă medulară)

- sindromul anemic
- sindromul granulocitopenic - infecţii (la care contribuie şi imunosupresia prin citostatice şi alterarea barierelor naturale, tot prin citostatice).
- sindromul trombocitopenic - sindrom hemoragipar cutaneomucos

2) Metabolice:

- hiperuricemie
- CID, respectiv fibrinoliză primară în LA promielocitară
- hiperfosfatemie şi hipersulfatemie cu hipocalcemie şi hipomagneziemie secundară, hipocalcemie, hipomagneziemie

DATE CLINICE

Modalităţi de debut: de cele mai deseori prin simptome legate de anemie, manifestări hemoragice (gingivoragii, epistaxis, purpură peteşială) şi febră infecţioasă. Durerile osoase respectiv artralgiile sînt frecvent întîlnite. Mai rar debut prin meningită blastică (sindrom meningeal, paralizii de nervi cranieni) sau sindrom de leucostază cu hiperviscozitate. Aceasta din urmă apare în leucemiile acute mieloblastice, mielomonoblastice sau monoblastice, la un număr de peste 150.000 celule blastice/mm^3. Se caracterizează prin somnolenţă, comă, edem papilar, insuficienţă respiratorie severă şi priapism. O altă manifestare a leucostazei este leziunea endotelială a micilor artere şi vene prin agregate de celule blastice, cu hemoragie locală, care poate să apară în orice organ. Leucostaza în arteriolele extremităţilor poate să ducă la gangrene ale degetelor sau gangrene cutanate localizate (observaţii personale).

Scanned with OKEN Scanner

Examenul obiectiv

- Paloare
- Sindrom hemoragipar (epistaxis, gingivoragii, peteşii). În coagulopatia din LA promielocitară - echimoze, sufuziuni
- Determinări leucemice sub formă de noduli de culoare roşie-albăstruie, dimensiuni de la cîţiva mm la 2-3 cm observate în LA cu componentă monoblastică (M4,M5 FAB)
- Hipertrofie gingivală (M4,5 FAB)
- Ulceraţii bucale, angină ulceronerotică
- Adenopatii (LA limfoblastice şi LA cu componentă monoblastică în prezenţa unui număr mare de blaşti circulanţi)
- F.O. - exudate, hemoragii retiniene în " flacără" sau în "canoe".

DATE DE LABORATOR

Hemograma:

- Anemie constantă
- Trombocitopenie constantă
- Număr de leucocite: crescut, normal sau scăzut.
- Pe frotiu: prezenţa de celule imature, nucleolate. Uneori absente: leucemie acută aleucemică.

Medulograma:

- De obicei hipercelularitate, mai rar măduvă săracă (leucemie acută hipoplastică, leucemie acută cu megacarioblaşti)
- Prezenţa de celule blastice într-un procent de peste 30%
- Seriile mieloide normale, reduse, uneori practic inexistente.

Biopsia osteo-medulară

- Uneori infiltraţie blastică insulară
- Fibroză medulară în LA megacarioblastică.

CLASIFICAREA LEUCEMIILOR ACUTE

Leucemii acute limfoblastice. Provin din celula stem limfoidă. Sînt mai frecvente la copii. Prognosticul este mai favorabil decît în leucemiile acute mieloide. Clinic se caracterizează prin: frecvenţa cu care apar adenopatiile, meningita blastică, interesare testiculară. Debut brusc.

Grupul FAB (Franco-Americano-Britanic) clasifică leucemiile acute limfoblastice din punct de vedere

1) Morfologic:

L1 = LA microlimfoblastică
L2 = LA macrolimfoblastică
L3 = LA cu celule Burkitt-like

Scanned with OKEN Scanner

2) Imunologic:

LA limfoblastică comună (CALLA pozitivă) - aproximativ 50%
LA limfoblastică T - aproximativ 15%
LA limfoblastică B - aproximativ 5%
LA limfoblastică Null (după analiza cu anticorpi monoclonali majoritatea sînt mieloide sau hibride) - aproximativ 30%

Reacţia PAS este pozitivă în limfoblaşti. Peroxidaza este negativă.

Leucemii acute nelimfoblastice (sau mieloide).

M1 = mieloblastică fără diferenţiere
M2 = mieloblastică cu diferenţiere (peste 10% granulocite)
M2Ba = cu bazofile
M3 = promielocitară
M4 = mielomonoblastică (cu peste 20% Mbl şi peste 20% Mobl)
M4Eo = cu eozinofile
M5 = mai mult de 80% Mobl, mai puţin de 20% Mbl)
M5a = monoblastică
M5b = monocitară
M6 = eritroleucemia acută (Di Gugliemo), mai mult de 50% Ebl, mai mult de 30% blaşti mieloizi
M7 = LA megacarioblastică (sau mielofibroza acută) frecventă în sindromul Down

Reacţia peroxidazelor, Negru Sudan şi cloracetat esteraza sînt pozitive. Reacţia PAS este de obicei negativă (este pozitivă în Ebl din M6).

Particularităţi clinice

M3 - sindrom hemoragipar sever prin CID sau/şi fibrinoliză. Granulaţiile conţin substanţe procoagulante, respectiv activatoare ale plasminogenului.

M4, M5 - frecvent adenopatii, hipertrofie gingivală, determinări cutanate, meningită blastică, hiperleucocitoză.

M6 - la început se poate surprinde o fază în care proliferarea este eritroblastică, cu numeroşi eritroblaşti patologici (megaloblaşti, eritroblaşti cu 2-3 nuclei, mitoze frecvente). Într-o a doua etapă, proliferarea este mixtă, eritroblastică şi mieloblastică (sau monoblastică). În etapa a treia, proliferarea eritroblastică nu se mai observă, celularitatea este mieloblastică sau monoblastică sau mixtă mielo-monoblastică.

M7 - evoluează cu trombocitopenie severă, de obicei fără organomegalii. Blaştii nu se pot identifica morfologic sau citochimic, numai prin anticorpi monoclonali, microscopie electronică sau demonstrarea peroxidazelor plachetare. Burjonările citoplasmei sînt sugestive. Culoarea citoplasmei este identică cu a trombocitilor. La biopsia osteomedulară se observă mielofibroză. Prognosticul este infaust.

DIAGNOSTIC. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Dificultăţi de diagnostic apar în leucemiile acute aleucemice şi în cele hipoplastice. În acestea din urmă, măduva este săracă, iar cuiburile de blaşti pot trece neobservate

Scanned with OKEN Scanner

la biopsia osteomedulară. Fiind cel mai adesea vorba de LA limfoblastice, corticoterapia inițiată pentru o presupusă *anemie aplastică* poate, temporar, suprima clona leucemică. După o aparentă remisiune, cu normalizarea valorilor hematologice, apare tabloul leucemiei acute. Leucemiile acute Ph^1 pozitive se vor diferenția de *leucemia granulocitară cronică diagnosticată în puseu blastic.* În leucemia granulocitară cronică, splenomegalia este mai exprimată, leucocitoza mai mare, există bazofilie. Dacă se obține remisiunea în leucemia granulocitară cronică în puseu blastic, cromozomul Ph1 persistă, pe cînd în leucemiile acute, dispare. În plus, bcr din leucemiile acute este diferit de bcr din leucemia granulocitară cronică.

Leucemia acută limfoblastică trebuie diferențiată de *mononucleoza infecțioasă, limfocitoza infecțioasă benignă, pertussis*, afecțiuni în care pot apare adenopatii, hepatosplenomegalie, limfocitoză cu celule atipice în tablou. Absența anemiei, a trombocitopeniei și aspectul medulogramei permit diagnosticul diferențial.

Neuroblastomul sau rabdomiosarcomul la copii, sarcomul Ewing, cancerul pulmonar cu celule mici la adolescenți și adulți pot da metastaze medulare, astfel încît pe frotiul medular să se constate prezența unor celule mici, rotunde, ce pot fi confundate cu celulele blastice. Demonstrarea tumorii primare permite diferențierea de cele mai multe ori. Uneori este necesară imunofenotipizarea cu ajutorul anticorpilor monoclonali sau studiul rearanjamentului genic.

ANOMALII CITOGENETICE.

Leucemiile acute limfoblastice.

Din punct de vedere al cariotipului, LAL se împarte în 4 grupe:

1. Cariotip normal
2. Pseudodiploid (46 cromozomi cu rearanjamente).
3. Hiperploid I (46-50 cromozomi).
4. Hiperploid II (peste 50 cromozomi).
5. Hipoploidia în LAL este cu totul neobișnuită.

Anomaliile cromozomiale au semnificație clinică. Aceste anomalii cromozomiale specifice includ:

- ☐ t(8;14): LAL cu celule B și morfologie L3
- ☐ t(9;22) sau cromozomul Ph1: 5% din copii și 20-30% din adulți cu LAL.

t(1;19):LAL preB.
t(11;14), 7p-,7+:LAL cu celule T.
t(4;11): leucemii acute bifenotipice.

Nu există anomalii specifice pentru L1 sau L2.

Leucemiile acute mieloblastice.

Cu tehnicile moderne de depistare, aproximativ 85% din cazurile cu leucemii acute nelimfoblastice prezintă anomalii cromozomiale:

- ☐ 7-, 7q-, 5-, 5q-: leucemii acute secundare după chimicale, iradiere sau citostatice.

Scanned with OKEN Scanner

8+: este cea mai frecventă anomalie în LAM.
□ t(9;22): prezentă în 4% din cazurile de LAM.
t(8;21): prezentă în 10% din cazurile de LAM (mai frecvent în M2), asociată frecvent cu pierderea unui cromozom sexual.
t(15;17): LA promielocitară (M3).
t(9;11), t(11;17): LA monoblastică.
t(16;16), 11q-: LA monoblastică.
□ = prognostic defavorabil.

EVOLUŢIE.PROGNOSTIC:

În ultimele două decenii, în tratamentul leucemiilor acute s-au înregistrat succese remarcabile. Incurabile, cu supravieţuire de săptămîni sau puţine luni, LA au devenit la ora actuală curabile. Cele mai remarcabile succese s-au înregistrat în tratamentul LA limfoblastice la copii, unde, după cele mai bune statistici, peste 75% din cazuri se vindecă. La adulţi rezultatele sînt mai modeste.

Factori de risc:

O serie de parametrii de ordin clinic, hematologic, citogenetic se asociază fie cu o frecvenţă mai redusă a remisiunilor complete, fie a duratei lor. Cunoaşterea lor este importantă în vederea elaborării unor protocoale terapeutice adecvate.

1. Vîrsta sub 1 an şi peste 10 ani.
2. Leucocitoza de peste 35.000/mm3.
3. Prezenţa unor organomegalii importante.
4. Leucemia SNC.
5. Prezenţa anomaliilor cromozomiale.
6. Subtipul L3 şi M7 FAB.
7. LA secundare.

TRATAMENT:

Scopul: vindecarea.

Primul pas: obţinerea remisiunii complete (RC). Remisiunea completă poate fi definită ca o vindecare aparentă: fără organomegalii, sînge periferic cu granulocite peste 1500, trombociţi peste 100.000, fără blaşti pe frotiu, măduvă sternală normocelulară cu sub 5% blaşti, lcr normal. Vindecarea este numai aparentă pentru că organismul mai conţine $1x10^8$-$1x10^9$ celule blastice pe m^2 (de la $1x10^{12}$). Aceasta înseamnă 1 gram sau 0,1 grame celule blastice/m^2 (de la 1 kg/m^2).

A. Măsuri terapeutice adjuvante şi cu caracter general:

Se va începe cu aceste măsuri care sînt comune ambelor subtipuri majore de leucemii acute.

● izolare (în perioada aplazică, bolnavul prezintă un risc crescut de infecţii)

Scanned with OKEN Scanner

- sterilizarea florei intestinale
- profilaxia infecţiilor bacteriene (aminoglicozid + cefalosporină)
- profilaxia infecţiilor fungice (Amfotericină per os sau sub formă de ungvente)
- substituţia cu elemente figurate:
  - în caz de anemie simptomatică - masă eritrocitară
  - trombociţi sub 20.000 sau manifestări hemoragice severe - masă trombocitară
  - agranulocitoză cu infecţie documentată, care nu reacţionează după 72 ore de antibioterapie ţintită - masă granulocitară.
- tratamentul CID sau a fibrinolizei în LA promielocitară.
- profilaxia hiperuricemiei: cu o zi înaintea începerii chimioterapiei, Allopurinol 600 mg, apoi cîte 300 mg/zi, pe parcursul tratamentului citostatic.

B. Chimioterapie

Leucemiile acute limfoblastice

1. Inducerea remisiunii:
   - Daunorubicin (DRB), 50 mg/m² în ziua 1, 3, 15, 29, i.v.
   - Vincristin, 2 mg în ziua 1, 8, 15, 22, 29, 36, i.v.
   - L-Asparaginază, 6000 U/m² în ziua 17-27 şi 29-4, i.v.
   - Prednison, 60 mg/m² ziua 1-42, p.o.
2. Profilaxia leucemiei SNC (a meningitei blastice):

Majoritatea citostaticelor utilizate în inducerea remisiunii nu traversează bariera hematoencefalică şi celulele blastice se pot dezvolta nestingherite la acest nivel (sanctuar).

Se începe la 7 zile după constatarea remisiunii complete şi constă în:

a) Cobaltoterapie pe axul cerebrospinal. Doza totală este de 1800-2400 rads, 10 şedinţe în 2 săptămîni.
b) Concomitent Metotrexat, 12 mg intrarahidian (în 10-15 ml ser fiziologic) de 2 ori pe săptămînă, timp de 2 săptămîni, apoi 1 dată pe săptămînă, timp de 4 săptămîni.

3. Tratamentul de consolidare a remisiunii:

Se va aplica alternativ schema A şi B cu 28 zile pauză între cure.

A. Daunorubicin (DRB), 50 mg/m² în ziua 1, 2
+ Vincristin, 2 mg în ziua 1, 8
+ L-Asparaginază, 12.000 U/m², 3 ori pe săptămînă, timp de 2 săptămîni
+ Prednison, 60 mg/m² în ziua 1-10
20 mg/m² în ziua 11-14

B. Tenoposid (Etoposid), 165 mg/m², 3 ori pe săptămînă, timp de 2 săptămîni
+ Cytosin-Arabinosid 300 mg/m², 3 ori pe săptămînă, timp de 2 săptămîni

Scanned with OKEN Scanner

După 4 cure din fiecare urmează o pauză de 28 zile, apoi:

C. Metotrexat, 690 mg/m² în perfuzie de 48 ore cu calciu leucovorin pentru prevenirea toxicității extrahematologice a Metotrexatului.

4. Tratamentul de întreținere:

Începe după tratamentul de consolidare și durează pînă la 30 luni de la obținerea remisiunii.

Constă în administrarea de

Metotrexat, 20 mg/m², 1 dată pe săptămînă

Purinetol, 75 mg/m²/zi

În caz de orhită (verificată bioptic) iradierea testicolului cu cobalt, în doză de 2.000 rads.

Tratamentul reșutelor sau a leucemiilor acute rezistente la tratament:

Dacă reșuta apare la mai mult de 1 an de la obținerea remisiunii, în 50% din cazuri avem șansa să obținem o nouă remisiune completă cu ajutorul schemelor inițiale. În cazul în care reșuta apare mai devreme sau leucemia acută este rezistentă la prima linie de tratament se încearcă una din schemele următoare:

1) V.M.-26 + Ara-C (Citozin-Arabinozid)
2) Doze mari de Ara-C (2-3 g/m² la 12 ore în perfuzie de 3 ore, 4-6 doze)
3) Doze mari de Ara-C + Amsacrin
4) Doze mari de Metotrexat (MTX) cu acid folinic

Grefa de măduvă

Este indicată la persoane sub 50 ani cu măduvă compatibilă în cea de-a doua remisiune completă (transplant allogenic sau allografă). Sursa de măduvă poate fi și măduva bolnavului recoltată în remisiune completă, purificată fizic sau imunologic de celulele leucemice restante și readministrate după o radio-chimioterapie aplaziantă (transplant autolog sau autografă).

Rezultate terapeutice în leucemiile acute limfoblastice

1. Cu tratament citostatic: a) la copii: RC = 99%; vindecare 75%.
   b) la adulți: RC = 70-80%; supraviețuire la 5 ani 35%
2. Allografă: 45-65% supraviețuire de lungă durată în R.C.
3. Grefă autologă: 48% supraviețuire de lungă durată la 3 ani în remisiune completă.

Leucemiile acute nelimfoblastice

1. Inducerea remisiunii:

Schema DAT

- Daunorubicin (DRB), 60 mg/m² în ziua 1, 2, 3 în injecții i.v.
- Ara-C, 100 mg/m² la 12 ore în perfuzie de 30 minute în ziua 1-7

Scanned with OKEN Scanner

- 6-Thioguanină, 100 mg/m² la 12 ore per os în ziua 1-7

Curele se repetă în funcţie de situaţia hematologică.

2. În caz de R.C., consolidarea remisiunii se face:

a) sub 50 ani + donator cu măduvă compatibilă = transplant allogenic

b) peste 50 ani sau fără donator compatibil:

- ● Amsacrin, 75 mg/m² în ziua 1, 2
- ● Tenoposid, 50 mg/m² ziua 1-4
- ● Azacytidin, 25 mg/m² la 6 ore în ziua 1-4

sau

- ● Doze mari de Ara-C

3. Întreţinerea remisiunii:

La 2 săptămîni după consolidare:

- □ Ara-C, 100 mg/m² la 12 ore în ziua 1-3
- □ 6-Thioguanină, 100 mg/m² la 12 ore în ziua 1-3

Curele se repetă la 28 zile interval.

4. Intensificare:

A) În locul întreţinerii nr. 5

- ■ DRB, 60 mg/m² în ziua 1-3
- ■ Ara-C, 100 mg/m² la 12 ore în ziua 1-7
- ■ 6-ThG, 100 mg/m² la 12 ore p.o. în ziua 1-7

B) În locul întreţinerii nr. 14

- o Amsacrin, 125 mg/m² i.v. în ziua 1-3
- o Ara-C, 100 mg/m² la 12 ore în ziua 1-7
- o 6-ThG, 100 mg/m² la 12 ore în ziua 1-7

Menţiune: În LAM cu componentă monocitară dacă numărul leucocitelor este mare se face profilaxia meningitei blastice!!

Tratamentul cu reversori:

Reversorii sînt substanţe chimice care, cel puţin în culturile in vitro, iar unele şi în clinică, şi-au dovedit capacitatea de a produce maturarea celulelor leucemice. Dintre agenţii reversori, cei mai cunoscuţi în clinică sînt:

● Ara-C în doze mici (2 x 5-15 mg/zi subcutan timp de 14-21 zile). Poate produce aplazie medulară. Nu se ştie cît din efect se datorează mecanismului reversor şi cît celui citotoxic, dar se pare că prevalează cel din urmă. Rezultatele sînt modeste (15-30% R.C., de scurtă durată). Este indicat la persoanele în vîrstă la care tratamentul agresiv este contraindicat.

● Acidul cis/trans retinoic. Indicaţii: LA promielocitară, LA a persoanelor în vîrstă. În leucemia acută promielocitară acidul transretinoic produce remisiuni complete în peste 70% din cazuri fără ca să exacerbeze CID şi fără să producă aplazie medulară. Remisiunile fiind de scurtă durată se recomandă în continuare tratament de consolidare sau transplant de măduvă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul LAM rezistente la tratament sau în reşută:

Dacă reşuta apare la peste 1 an de la remisiunea completă, se recomandă schema cu care s-a obţinut remisiunea; şansa de a obţine cu aceasta o nouă remisiune fiind de 50%. Dacă reşuta apare mai precoce, dacă bolnavul nu reacţioncază la prima linie de tratament, se încearcă cu una din următoarele scheme.

1. Doze mari de Ara-C
2. Doze mari de Ara-C + Amsacrin
3. Doze mari de Ara-C + Mitoxantron
4. Azacytidin + Amsacrin

Rezultate terapeutice:

1. Tratamentul citostatic: R.C. 50-80%; supravieţuire la 3 ani 20-25% din cei cu R.C..
2. Transplant de măduvă allogenică în prima remisiune completă: 45-65% supravieţuire de durată, fără semne de boală
3. Transplant de măduvă autologă: 48% R.C. la 4 ani (Gorin, 1987 pe 212 cazuri).

Bibliografie selectivă

1. Berdeaux D. H. et al.,: Hipoplasitc acute leukemia: review of 70 cases with multivariate regression analysis. Hematol. Oncol. 4: 291-305, 1986
2. Brain M. C., Carbone P. P.: Current therapy in hematology-oncology. B. C., Decker Inc. Toronto, Philadelphia, 1988
3. Fenaux P.: Management of acute promyelocytic leukemia. Eur. J. Hematol. 50: 60-73, 1993
4. Gale R. P., Buchner T.: Acute leukemias: prognostic factors and treatment strategies. Leukemia, 3/10/: 758-761, 1989
5. Gale R. P., Hoffbrand A. V.: Acute leukemias: biology and treatment. Clinics in Hematology 15/3/: 567-571, 1986
6. Löwenberg B., Touw I.: Hematopoietic growth factors and their receptors in acute leukemia. Blood 81/2/: 281-292, 1993
7. Mandelli F.: Recent advances in chemotherapy and bone marrow transplantation in leukemia. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 29: 205-209, 1987
8. Zittoun R.: Traitement de la leucemie aigue myeloblastique. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 35: 161-169, 1993

Scanned with OKEN Scanner

III.3. ANEMIA APLASTICĂ (AA)

DEFINIŢIE: afecţiune sau mai de grabă un grup de afecţiuni caracterizate prin pancitopenie cu variate grade de hipocelularitate medulară.

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa: 5-30/1.000.000 locuitori/an.

Boala este mai frecventă în Japonia, China, Mexic.

Vîrsta incidenţei maxime a bolii este de 50 de ani. De asemenea, boala este frecvent întîlnită şi la vîrsta adolescenţei.

Factori genetici. Boala apare cu o frecvenţă crescută la gemenii univitelini; aceasta se explică prin existenţa unui teren favorizant reprezentat de:

- defect genetic al metabolizării unor substanţe, cu acumulare de metaboliţi toxici.
- vulnerabilitatea genetică a celulei stem.

ETIOLOGIE

Boala este idiopatică în 40-70% din cazuri (în Japonia boala este idiopatică în 90% din cazuri). În 30% din cazuri, pot fi depistaţi o serie de factori etiologici care pot fi grupaţi astfel:

1. Substanţe chimice:

1.1. Medicamente mielosupresive

- alchilanţi
- antimetaboliţi
- antibiotice citostatice

1.2. Medicamente ocazional mielotoxice:

- **Cloramfenicolul.** Este un compus de nitrobenzen. Nucleul benzenic este asemănător uridin-5-fosfatului; ca urmare, el va determina inhibiţia competitivă a mARN. Cloramfenicolul poate produce vacuolizări în cromozomi. Aceste modificări pot fi ireversibile, autoîntreţinute în celula stem. Cloramfenicolul poate produce două forme de anemie aplastică:
  - *** anemie aplastică dependentă de doză:**
    - formă mai uşoară
    - dispare la întreruperea tratamentului
  - *** anemie aplastică idiosincrazică**
    - independentă de doză
    - formă cu prognostic sever
    - frecvenţa: 1:10.000 - 30.000 cazuri tratate
- săruri de aur

Scanned with OKEN Scanner

- sulfamide
- antiinflamatoare nesteroidiene
- atebrina

1.3. Toxice industriale:

- benzol
- alţi solvenţi
- insecticide

Faptul că insuficienţa medulară apare la o fracţiune infimă din totalul celor expuşi la aceste noxe, se explică prin:

- depleţia severă anterioară a celulelor stem
- prezenţa de celule stem genetic anormale: vulnerabilitate sau deficit genetic al metabolizării unor substanţe chimice.
- inhibiţia imună (umorală, celulară) a celulelor stem.

2. Infecţii:

- hepatită acută virusală: în 1-5% din cazurile de AA este incriminat virusul hepatitic; AA apare la 2-6 luni după infecţia hepatitică.
- mononucleoza infecţioasă
- rubeola
- infecţii cu Parvovirusuri
- infecţii cu virus DENGA
- SIDA (infecţia cu HIV)

3. Radiaţii ionizante:

- bolnavii cu spondilită anchilopoietică trataţi prin iradiere au riscul de a face AA de 4 de ori mai mare decît populaţia normală.
- la medicii radiologi (neprotejaţi) riscul apariţiei AA este de 20 de ori mai mare.

4. Sarcină

5. Boli clonale:

- 25% din bolnavii cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) fac AA.

În ceea ce priveşte apariţia AA la bolnavii cu HPN, există două ipoteze:

* o primă ipoteză susţine ideea unui avantaj relativ în sensul rezistenţei la unele noxe, pe care l-ar avea clona de HPN. Astfel, la o eventuală expunere prelungită la astfel de noxe, clonele normale ar fi distruse, rămînînd doar clona HPN. În această concepţie succesiunea ar fi: AA apoi HPN.

* cea de-a doua ipoteză afirmă că succesiunea apariţiei bolilor ar fi: HPN şi abia apoi AA.

6. Afecţiuni maligne:

- leucemia cu celule păroase
- leucemia acută limfoblastică

Scanned with OKEN Scanner

7. Cauze imune:
   - ● reacţia de grefă contra gazdă
   - ● timomul poate produce:
     - * anemie prin eritroblastopenie pură
     - * anemie aplastică
8. Boli congenitale:
   - ● anemia aplastică congenitală FANCONI cu malformaţii somatice
   - ● anemia aplastică congenitală fără malformaţii somatice ESTREN-DAMESHEK

PATOGENIE

În patogeneza AA sînt incriminate mai multe mecanisme:
1. Depletia progresivă de celule stem normale.
2. Celule stem anormale:
   - cu capacitate de autoreînoire redusă
   - perturbarea echilibrului între autoînnoire şi diferenţiere
3. Inhibiţia celului stem:
   - inhibiţie < umorală
   - inhibiţie < celulară imună
   - inhibiţie < neimună
4. Micromediul anormal
5. Absenţa cofactorilor hematopoietici:
   - umorali (factori de creştere)
   - celulari

În peste 50% din AA este incriminat mecanismul imun realizat:
- ☐ fie prin anticorpi îndreptaţi împotriva celulei stem
- ☐ fie prin limfocite T supresoare îndreptate împotriva celulei stem

Argumente care susţin patogeneza imună a AA:
- ● răspunsul bun la tratamentul cu imunosupresoare
- ● transplantul de măduvă la gemenii univitelini este uneori nereuşit. Tratamentul imunosupresiv aplicat receptorului, face ca măduva donatorului să fie acceptată.
- ● s-au descris restaurări autologe ale hematopoiezei după transplant medular allogenic.
- ● adăugarea de LT (limfocite T) şi monocite (Mo) provenite de la bolnavii cu AA la culturile de celule medulare normale, determină tulburări de creştere a acestor culturi.

Scanned with OKEN Scanner

- depleţia din cultură a LT provenite de la bolnavii cu AA determină ameliorarea culturii de celule medulare normale.
- eliminarea monocitelor din cultură determină deasemenea ameliorarea culturii.
- există uneori o anemie hemolitică autoimună Coombs-pozitivă care printr-o etapă de eritroblastopenie pură se transformă în final în AA.

DATE CLINICE

Simptomatologia este centrată de pancitopenie:

- simptome legate de anemie
- simtome legate de granulocitopenie:
  - * infecţii
- simptome legate de trombocitopenie:
  - * hemoragii

Examenul obiectiv evidenţiază:

- o paloare datorată anemiei
- o sindrom hemoragipar: manifestări hemoragice cutaneo-mucoase datorate trombocitopeniei:
  - ■ purpură
  - ■ echimoze
  - ■ gingivoragii
  - ■ epistaxis

Intensitatea manifestărilor clinice este corelată cu intensitatea pancitopeniei. **NU EXISTĂ** organomegalii.

EVALUAREA INIŢIALĂ are în vedere următoarele investigaţii:

1. Numărul de elemente figurate + formula leucocitară + reticulociţi
2. Puncţia sternală şi BOM (biopsia osteomedulară)
3. Cariotip: la bolnavii cu vîrsta sub 30 de ani, pentru a pune în evidenţă o eventulă anemie Franconi; în acest caz, cariotipul evidenţiază situsuri cromozomiale fragile.
4. Testul HAM pentru a pune în evidenţă o eventuală hemoglobinurie paroxistică nocturnă.
5. Dozarea enzimelor hepatice pentru a evidenţia o eventuală hepatită acută virusală, deoarece este cunoscut faptul că în 1-5% din cazuri AA are drept etiologie hepatita acută virusală.
6. Tipizarea HLA în vederea trnsplantului de măduvă.

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

În urma investigaţiilor de laborator se evidenţiază:
1. Cel mai adesea, anemie normocromă şi normocitară. Se pot întîlni şi anemii normo-, macrocitare şi microcitare. Procentul de reticulocite este scăzut. Numărul absolut de reticulocite este şi el scăzut, fiind corelat cu severitatea depleţiei precursorilor eritrocitari.
2. Leucopenie cu granulocitopenie.
3. Trombocitopenie.
4. Puncţia sternală: măduva săracă. Aspectul de măduvă săracă este uneori vizibil chiar şi macroscopic: lipsesc grunjii de ţesut medular.
Microscopic se remarcă:
- ● reducerea sau absenţa precursorilor mieloizi
- ● infiltraţia măduvei cu:
  - ☐ limfocite
  - ☐ plasmocite
  - ☐ mastocite

5. BOM arată:
- ☐ acelaşi aspect de măduvă săracă
- ☐ prezenţa insulelor restante de hematopoieză (aspect de hematopoieză insulară).
- ☐ în interstiţiu:
  - * exudat fibrinos
  - * uşoară îngroşare (NU înmulţire) a fibrelor de reticulină.
  - * infiltrat cu:
    - ■ limfocite
    - ■ plasmocite
    - ■ mastocite

6. Creşterea uneori a HbF (hemoglobină fetală).
7. Creşterea sideremiei. Aceasta se constată mai frecvent la bolnavii politransfuzaţi şi se datorează încetinirii clearance-ului fierului.
8. Scintigrafia osteo-medulară cu Indiu sau Techneţiu arată o hipocaptare; aspectul oferit de scintigramă nu se corelează cu gravitatea insuficienţei medulare.
9. Numărul şi funcţia limfocitelor sînt normale sau uşor modificate.
10. Anomalii cromozomiale:
- ● în anemia Franconi:
  - * rupturi cromozomiale
  - * goluri cromozomiale
- ● aneuploidie. Anemia aplastică cu aneuploidie are risc crescut de tranformare în leucemie acută.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Se face cu:

1. Anemia congenitală Fanconi. Pentru aceasta din urmă pledează:
   - cariotipul
   - vîrsta
2. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) pentru care pledează:
   - hemoliza
   - testul Ham (+)
   - măduva săracă
3. Leucemiile acute limfoblastice
4. Mielofibroza (limfoidă, MMM) pentru care pledează:
   - ☐ puncţia sternală care este albă
   - ☐ BOM: evidenţiază mielofibroza
5. Sindromul mielodisplazic (SMD) hipoplazic: diagnosticul diferenţial este mai eficient şi se bazează pe:
   - ☐ anomaliile morfologice ale elementelor figurate
   - ☐ cariotip

GRADE DE SEVERITATE

Anemia aplastică severă se caracterizează prin:

- în sîngele periferic:
  * granulocitopenie sub 500/mmc
  * trombocitopenie sub 20.000/mmc
  * reticulociţi sub 1% (valoare corectată), sau în valoare absolută sub 10.000/mm^3
- la nivel medular:
  * hipocelularitate severă
  * hipocelularitate moderată cu mai puţin de 30% celule reziduale hematopoietice.

AA severă are un prognostic rezervat, mortalitatea în primul an de la debut fiind de 90%. Există însă şi posibilitatea unei remisiuni complete.

TRATAMENT

Tratamentul suportiv:

- corectarea anemiei
- profilaxia şi tratamentul infecţiilor
- masa trombocitară sau EACA (acid epsilon-aminocaproic) în caz de trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice (gingivoragii, epistaxis, echimoze,

Scanned with OKEN Scanner

petesii, purpură).

Este bine ca cei care urmează să primească un transplant medular să nu fie trataţi cu transfuzii de sînge, întrucît scade şansa de reuşită a transplantului.

Transfuziile de sînge se fac numai în caz de **anemie simptomatică**, deci nu ne orientăm după valoarea hematocritului.

Tratamentul în formele severe de AA:

Transplantul de măduvă osoasă

Candidaţii la transplantul de măduvă osoasă: tinerii sub 30 de ani, fără transfuzii în antecedente, neinfectaţi, cu donator compatibil disponibil.

Restaurarea completă se obţine în 75% din cazurile de AA care nu au primit anterior transfuzii de sînge şi în 40-60% din cazurile de AA tratate anterior cu transfuzii de sînge.

Factori care influenţează rezultatul transplantului medular:

- vîrsta
- istoricul transfuzional
- infecţiile în momentul transplantului

Complicaţiile transplantului de măduvă:

- deces prin:
  - * reacţia acută grefă contra gazdă
  - * pneumonie interstiţială
- reacţie cronică grefă contra gazdă
- complicaţii tardive:
  - ■ disfuncţii pulmonare
  - ■ disfuncţii endocrine
  - ■ leucoencefalopatie multifocală
  - ■ tulburări cognitive
  - ■ malignităţi secundare

Globulina antitimocitară

Doza = 15 mg/kg/zi timp de 8-10 zile.

La 50% din bolnavi - răspuns favorabil; spre deosebire de transplantul medular, răspunsul este în general parţial.

Reşute - sub 10%.

Complicaţii:

- şoc anafilactic
- manifestări alergice
- boala serului la 10 zile de la instituirea tratamentului
- accentuarea trombocito- şi granulocitopeniei
- anomalii imune evidenţiate prin pozitivarea testului Coombs.

Corticoizii: se utilizează în doze mari

*** Metil-prednisolon:**

- 100 mg/kg timp de 7 zile

Scanned with OKEN Scanner

- 50 mg/kg în următoarele 7 zile
- apoi doza se scade progresiv.

Dacă timp de 4 săptămîni nu se observă nici un rezultat, se renunţă la acest tratament. Răspunsul la tratamentul cu corticoizi este favorabil în 30-40% din cazuri.

Ciclosporina

Acţionează selectiv asupra limfocitelor T. Asocierea globulină antitimocitară + metilprednisolon + ciclosporină pare de viitor în tratamentul AA severe.

Tratamentul în formele medii de AA

Corticoizi: în mod identic cu terapia din forma severă

Androgeni: Nu este lămurit cum acţionează androgenii pe granulocitopoieză şi megacariocitopoieză. Unele studii sugerează că:

- configuraţia 5 beta a steroizilor androgeni stimulează proliferarea progenitorilor medulari
- configuraţia 5 alpha a steroizilor androgeni produce o creştere a secreţiei de eritropoietină.

Efectul se instalează la 3 luni după începerea tratamentului.

Se utilizează:

- **Nandrolon decanoat:** 5 mg/kg/săptămînă
- **Metil-testosteron:** 100 mg/zi, P.O.

Tratamentul se poate utiliza în continuarea tratamentului cu globulină antitimocitară.

Androgenii stimulează secreţia de eritropoietină şi cresc sensibilitatea progenitorilor la eritropoietină.

Tratament de perspectivă:

Anticorpi monoclonali anti-LT sau antimonocite sau citostatice cu acţiune selectivă pe LT sau monocite, cînd acestea sînt răspunzătoare de producerea insuficienţei medulare.

Factori de creştere hematopoietici:

- IL-3 şi GM-CSF
- Anticorpi antireceptori IL_2

PROGNOSTIC

Mortalitatea generală este de 50-75%. În formele severe mortalitatea este de 90% în primul an, în formele mai uşoare supravieţuirea la 5 ani este de aproximativ 5%. Prognosticul este legat de severitatea leucopeniei şi a trombocitopeniei.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Björkholm M.: Aplastic anemia: pathogenetic mecanisms and treatment with special reference to immunomodulation. J. Int. Med. 231: 575-582, 1992
2. Camitta B., Storb R., Thomas D. E.: Aplastic anemia Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. New. Eng. J. Med. 306: 712-718, 1982
3. Castro-Malaspina X. H.: Aplastic anemia: current concepts on pathogenesis and therapy. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 35: 183-186, 1993
4. Najean Y., Arrago J. P.: Diagnostic and prognostic value of bone marrow biopsy in aplastic anemia. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 28: 281-285, 1986
5. Speck B., Gratwohl A., et al.,: Treatment of severe aplastic anemia. Ex. Hematol. 14: 126-132, 1986
6. Young N., and Mortimer Ph.: Viruses and bone marrow failure. Blood, 63: 729-737, 1984
7. Young N. S.: The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. Blood 79: 1385-1392, 1992

Scanned with OKEN Scanner

III.4. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE (SMD)

DEFINIŢIE: sînt afecţiuni caracterizate prin citopenii cu măduvă hiper- sau normocelulară cu semne de dishematopoieză multiliniară şi frecvente anomalii cromozomiale.

Reprezintă expresia fenotipică a unei anomalii clonale a celulei stem pluripotente.

Prognosticul este infaust, 50% din bolnavi mor în 15 luni de la declanşarea bolii prin leucemie acută sau insuficienţă medulară.

EPIDEMIOLOGIE

Frecvenţa bolii a crescut în ultimii ani. Frecvenţa maximă este înregistrată la persoanele în vîrstă de 60-70 de ani. S-a descris SMD şi la copii.

ETIOPATOGENIE

În marea lor majoritate, SMD sînt primare. Există însă şi SMD secundare (induse de factori mutageni: substanţe chimice, iradiere, alchilanţi). DACIE a fost primul care a sugerat natura clonală a ARSI (anemie refractară cu sideroblaşti inelari).

Studii enzimatice şi cromozomiale au demonstrat că SMD este o boală clonală caracterizată printr-o defecţiune a celulei stem pluripotente. Anomalia patogenetică fundamentală este hematopoieza ineficientă, prin tulburarea profundă a proceselor de maturare şi diferenţiere celulară.

Există unele forme de SMD în care dishematopoieza se asociază cu un proces de proliferare (exemplu: leucemia mielomonocitară cronică, anemia refractară cu exces de blaşti, anemia refractară cu exces de blaşti în transformare).

Se presupune că există următoarea secvenţă patogenetică:

1. Un eveniment sau o secvenţă de evenimente determină o mutaţie somatică a celulei stem pluripotente, în urma căreia rezultă o clonă caracterizată prin:

- instabilitate genetică: risc de mutaţii adiţionale
- expresie fenotipică în funcţie de zona interesată a genei astfel:
  - în ARSI este interesată zona genei responsabile de sinteza hemului. Expresia fenotipică este limitată la seria eritroblastică, cu apariţia de sideroblaşti inelari. Clona este relativ stabilă, riscul transformării în leucemie acută fiind mic.
  - în anemia refractară (AR) simplă este interesată regiunea genei care este angajată în diferenţierea a două sau trei serii mieloide.

Scanned with OKEN Scanner

Expresia fenotipică poate fi:

* fie anemie + leucopenie
* fie anemie + trombocitopenie
* fie anemie + leucopenie + trombocitopenie (pancitopenie)

Clona este mai puţin stabilă, ca urmare, incidenţa leucemiei acute (LA) este crescută.

2. Clona se expansionează progresiv. În funcţie de instabilitatea genetică apar noi anomalii cromozomiale care cresc riscul apariţiei LA. Leucemia acută este cea mai severă consecinţă a mutaţiilor secvenţiale. În acest sens trebuie amintită mutaţia punctiformă la nivelul oncogenei N-ras a cromozomului 13 care se poate corela cu evoluţia spre leucemia acută. Controlul proliferării şi maturării celulare este rezultatul interacţiunii între factorii de creştere, receptorii specifici de membrană, complex de fosforilare de proteine sau tirozinkinază şi eventual stimularea sintezei de ADN la nivelul nucleului. Procesul leucemogenezei este un proces complex, desfăşurat în mai multe etape, una din etape fiind SMD şi este rezultatul perturbării acestui echilibru.

Aproximativ 50% din bolnavii cu SMD prezintă în momentul stabilirii diagnosticului anomalii cromozomiale clonale. Anomaliile cromozomiale cele mai frecvente corespund zonelor în care sînt situate anumite protooncogene sau zonelor în care se găsesc genele răspunzătoare de sinteza factorilor de creştere. Printre aceste anomalii se numără:

● deleţia braţului lung al cromozomului 5 (5q-). Pe acest braţ se găsesc genele care codifică sinteza:

- ○ factorului de creştere al coloniilor granulo-monocitare (CM-CSF).
- ○ IL-3
- ○ factorului de creştere al coloniilor monocitare (M-CSF)
- ○ factorului de creştere derivat din plachete (PDGF).

● deleţia braţului lung al cromozomului 7 (7q-). Pe acest braţ se găsesc genele care codifică sinteza:

* eritropoietinei

De asemenea, pe acest braţ se găseşte oncogena Met.

● deleţia bratului lung al cromozomului 17 (17q-). Pe acest braţ se gasesc genele care codifica sinteza:

- ■ factorului de crestere al granulocitelor (C-CSF).

DATE CLINICE

Simptome:

- ☐ anemie
- ☐ infecţii prin granulocitopenie
- ☐ sindrom hemoragipar prin trombocitopenie

Scanned with OKEN Scanner

Aproximativ 50% din bolnavi sînt asimptomatici, descoperirea lor făcîndu-se accidental.

Examenul obiectiv:

- paloare
- sindrom hemoragipar: purpură peteşială, echimoze, hemoragii mucoase,
- hepatomegalie (10%) şi splenomegalie (20%), mai ales în leucemia mielomonocitară cronica (LMMoC) şi anemia refractară cu exces de blaşti în transformare (AREBt),
- adenopatii (în LMMoC).

Tabloul hematologic:

Este dominat de anemie (în 90% din cazuri).

Pancitopenie în 50% din cazuri.

Anemie + trombocitopenie în 20% din cazuri.

Anemie + leucopenie în 5% din cazuri.

Alte anomalii: monocitoză izolată (LMMoC), trombocitopenie izolată sau trombocitoză (în ARSI şi sindromul 5q-).

Anemia: este prezentă în 90% din cazuri şi poate fi:

- normocromă şi normocitară
- normocromă şi macroovalocitară

- în ARSI, pe frotiu, există două populaţii de hematii:
  - * hipocromă şi microcitară
  - * normocromă şi macrocitară

Acest aspect este un argument pentru faptul că ARSI este o boală clonală (ipoteză emisă de Dacie).

- tulburări de maturaţie:
  - creşterea HbF
  - creşterea expresiei antigenului "i" pe suprafaţa eritrocitelor
  - scăderea expresiei antigenelor A1 şi H
  - test Ham (+)
  - uneori, punctaţii bazofile în hematii, date de scăderea sintezei lanţului alpha al Hb, cu precipitarea intracitoplasmatică a lanţurilor beta restante
  - pe frotiu: în ARSI apar eritroblaşti, megaloblaşti
- procentul de reticulocite este variabil

Neutropenia

- apare în 50% din cazuri
- anomalii morfologice ale granulocitului neutrofil:
  - hipo- sau agranulare, mai rar hipergranulare
  - hiposegmentare: granulocit pseudo-PELGER-HUET (granulocit neutrofil cu nucleu în desagă); apare mai frecvent
  - hipersegmentare: granulocit pseudo-BIERMER
  - nucleu inelar

Scanned with OKEN Scanner

● funcţii deficitare:
* modificarea chimiotaxiei şi a bactericidiei
● în LMMoC, lizozimul seric şi urinar este crescut în 20% din cazuri

Trombocitopenia

● întîlnită în 20-25% din cazuri
● anomalii de formă şi dimensiuni:
* megalotrombocite
* hipogranularea trombocitelor
● anomalii funcţionale:
* perturbarea agregării la colagen şi epinefrină

Limfocitele sînt mai puţin afectate

● pot apare limfopenii cu scăderea limfocitelor T helper şi a limfocitelor NK (natural killer)
● poate apare răspuns anormal la mitogeni
● incidenţa crescută a gamopatiilor mono- şi policlonale secundare, simptomatice
● există forme cu transformare în LA limfoblastică

Măduva osoasă:

Este hiper- sau normocelulară, mai rar hipocelulară

Seria roşie:

● hiperplazie
● megaloblastoză (impune diagnosticul diferential cu anemia BIERMER)
● asincronism de maturaţie nucleo-citoplasmatic
● eritroblaşti multinucleaţi
● eritroblaşti cu nucleu "înmugurit"
● vacuole citoplasmatice
● la coloraţia PERLS: în ARSI fierul se dispune inelar în jurul nucleului (fierul este depozitat în mitocondrii)

Seria granulocitară:

☐ tulburări de segmentare a nucleului cu hipo- sau hipersegmentare
☐ anomalii de granulare a citoplasmei:
* hipogranulare
* rar, hipergranulare
☐ procentul de mieloblaşti poate fi crescut în funcţie de forma de anemie refractară: cu exces de blaşti sau cu exces de blaşti în transformare
☐ macrofage încărcate cu fier

Seria megacariocitară:

■ micromegacariocite cu nucleu hipolobulat; rar, forme gigante cu nucleu hiperploid
■ anomalii de granulare: hipogranulare

Scanned with OKEN Scanner

biopsia osteomedulară:
- măduva este normo- sau hipercelulară
- insule de celule blastice, în special în AREB şi AREBt
- localizare atipică a precursorilor imaturi (ALIP - atipical localization of immature precursors): mieloblaştii sînt situaţi central în cavitatea medulară în locul dispoziţiei normale, pe suprafaţa endosteală.
- anomalii stromale care nu se observă la puncţia sternală, dar se pot constata la BOM:
  - o edem, exudat
  - o ectazie sinusală + hematopoieză intravasculară
  - o infiltrat inflamator perivascular
  - o îngroşarea fibrelor de reticulină
  - o mai rar se observă fibroză medulară asemănătoare celei din MMM

Culturile celulare:
În 40-70% din cazuri prezintă anomalii:
- ● scăderea coloniilor eritroide
- ● scăderea coloniilor granulo-monocitare sau mixte
- ● tendinţa crescută de a forma agregate şi microcolonii. Acest aspect indică un risc crescut de transformare în leucemie acută.
- ● în LMMoC se constată o creştere a coloniilor granulomonocitare

Bolnavii care au:
- ■ culturi medulare normale au riscul de a face leucemie acută în 25% din cazuri
- ■ culturi medulare cu anomalii au riscul de a face leucemie acută în 50% din cazuri

Anomalii citogenetice:
Cu ajutorul metodelor moderne, la 70-80% din bolnavii cu SMD se pot decela anomalii citogenetice. În ordinea frecvenţei, aceste anomalii sînt:
* 7- * 7q- * 5- * 5q-
* 8+ * Y- * 9q- * 20q-

În 50% din cazuri se întîlnesc anomalii multiple. Valoarea prognostică a acestor anomalii citogenetice este:
- cariotip normal: supravieţuire 5 ani; risc 10% LA
- cariotip anormal: risc 30-50% de LA
- anomalii complexe: prognostic mai nefavorabil decît anomaliile simple
- anomaliile adiţionale cresc riscul leucemic
- în ARSI cu cromozom X izodicentric riscul leucemic este crescut

În funcţie de procentul de mieloblaşti în măduva osoasă şi din sîngele periferic, de prezenţa de sideroblaşti inelari în măduva osoasă şi de prezenţa de monocite în sîngele periferic, grupul Franco-Americano-Britanic (FAB) împarte SMD în 5 categorii (vezi tabel).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic	Măduvă		Sînge periferic		SV mediană (luni)	Risc leucemie acută %
	Blaşti %	Sideroblaşti inelari %	Blaşti %	Monocit/mmc		
A.R.	<5	<15	<1	-	30 - 60	18 - 20
ARSI	<5	>15	<1	-	60	6
AREB	5 - 20	-	<5	-	11 - 21	22
AREB-t	20 - 30	-	5 - 20	-	5 - 10	44
LMMoC	<20		<5	>1000	18 - 35	30 - 35

A.R. = anemia refractară; ARSI = anemie refractară cu sideroblaşti inelari; AREB = anemie refractară cu exces de blaşti; AREB-t = anemie refractară cu exces de blaşti în transformare; LMMoC = leucemie mielo-monocitară cronică; SV = supravieţuire

Anemia refractară
Procentul de mieloblaşti este normal. Riscul dezvoltării leucemiei acute este estimat la 18%. Supravieţuirea este cuprinsă între 30 luni şi 5 ani. În cadrul acestui grup se poate delimita un subgrup cu anomalii morfologice uniliniare (interesînd seria roşie) şi prognostic favorabil şi un al doilea cu anomalii triliniare şi prognostic defavorabil.
Anemia refractară cu sideroblaşti inelari
Măduva osoasă conţine mai mult de 15% sideroblaşti inelari. Riscul leucemizării este mic, supravieţuirea mediană de 5 ani. În prezenţa anomaliilor cromozomiale (cromozom X izodicentric) riscul leucemic este crescut.
Anemia refractară cu exces de blaşti
Prin definiţie, procentul de blaşti din sîngele periferic este de 1 - 4%, iar cel medular de 5 - 20%. Riscul leucemizării este de 22%, supravieţuirea mediană de 11 - 21 de luni.
Anemia refractară cu exces de blaşti în transformare
Este forma cu cel mai sever prognostic. Riscul leucemiei acute este de 44%, supravieţuirea foarte scurtă. S-au descris cazuri excepţionale cu evoluţie stabilă de peste 5 ani (observaţie personală).
Leucemia mielo-monocitară cronică
Se caracterizează printr-un număr mai mare de 1000 monocite pe mmc. Alături de monocite sînt prezente granulocite pe toate treptele de maturaţie. Clinic evoluează frecvent cu adenopatii şi hepatosplenomegalie. La copii această entitate a fost cunoscută mult timp sub denumirea de leucemie granulocitară cronică juvenilă.

Scanned with OKEN Scanner

Riscul leucemiei acute este de 30 - 35%.

Din punct de vedere citogenetic se delimitează 2 entităţi de SMD:

- **sindrom 5q- caracterizat prin :**
  - * frecvenţa crescută la femei
  - * anemie macrocitară
  - * procent normal de mieloblaşti medulari
  - * absenţa sideroblaştilor inelari
  - * trombociţi normali sau crescuţi
  - * evoluţie îndelungată
  - * risc de transformare în LA scăzut
- **sindrom 7- caracterizat prin:**
  - ■ pancitopenie cu anomalii morfologice triliniare
  - ■ celularitate medulară mai redusă
  - ■ alterare profundă a funcţiilor granulocitului (chimiotaxia) cu infecţii
  - ■ supravieţuire 1 an
  - ■ risc de transformare în LA - 50%
  - ■ poate apare şi la copii

DIAGNOSTIC POZITIV

Elemente sugestive pentru diagnostic:

- ● pancitopenie sau bicitopenie
- ● anomalii morfologice (nucleare, citoplasmatice)
  - * mai ales pe seria granulocitară
  - * pe seria eritrocitară (două populaţii de celule în ARSI)
- ● măduvă bogată contrastînd cu periferia săracă
- ● prezenţa mieloblaştilor, eritroblaştilor pe frotiul din sîngele periferic
- ● anomalii morfologice la puncţia sternală
- ● monocitoza
- ● vîrsta peste 50 de ani

Toate aceste elemente sînt sugestive pentru SMD dacă:

- ☐ lipseşte o suferinţă hepatică sau renală
- ☐ lipseşte o intoxicaţie alcoolică
- ☐ anomaliile morfologice nu remit la terapia cu vitamina B12 sau acid folic.

Anomaliile cromozomiale şi anomaliile culturilor de celule medulare vin să confirme diagnosticul în cazurile dificile. În 20% din cazuri încadrarea SMD este dificilă.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

1. cu anemiile megaloblastice
2. ARSI: diagnostic diferenţial cu anemiile sideroblastice secundare intoxicaţiilor, neoplaziilor, bolilor autoimune.

Scanned with OKEN Scanner

3. cu hipersplenismul (pledează splenomegalia)
4. cu alcoolismul (modificări displazice secundare)
5. cu bolile autoimune (citopenie cu măduva bogată)
6. cu anomalia PELGER-HUET congenitală (lipsa de segmentare a nucleului granulocitului)
7. cu insuficienţa medulară
8. cu regenerarea după tratamente cu citostatice

EVOLUŢIE

După TRICOT, există trei modalităţi de evoluţie:
1. creştere progresivă a procentului de mieloblaşti cu accentuarea pancitopeniei. Anomaliile cromozomiale adiţionale lipsesc. Decesul survine prin insuficienţă medulară sau LA. Această evoluţie este caracteristică anemiei refractare (AR).
2. transformare rapidă în LA. Sînt prezente anomaliile cromozomiale adiţionale. Această evoluţie poate avea oricare din formele FAB ale SMD.
3. boală stabilă - în AR, ARSI, LMMoC.
4. Evoluţia spre **mielofibroză** sau **LGC** este rar întîlnită. Se poate produce şi pierderea unei linii celulare (la debut sau în evoluţie).

PROGNOSTIC

Este infaust şi este dictat de următoarele elemente:
- prezenţa şi tipul anomaliilor
- ALIP
- prezenţa şi tipul anomaliilor în culturile medulare
- scorul elaborat de MUFTI, în care se acordă cîte un punct pentru fiecare din următorii parametri:
    1. blaşti medulari peste 5%
    2. granulocite sub 2.500
    3. trombocite sub 100.000
    4. Hb sub 10 g%

Un scor ridicat semnifică prognostic infaust.

TRATAMENT

Nu există tratament specific. Tratamentul este dependent de subtipul FAB al SMD, vîrsta şi factorii de prognostic.
Tratamentul suportiv constă din:
- transfuzii de masă eritrocitară
- transfuzii de masă trombocitară sau administrare de EAC (acid epsilon aminocaproic)
- profilaxia şi tratamentul infecţiilor
- pentru prevenirea hemosiderozei se administrează chelatori de fier: **Desferal.**

Scanned with OKEN Scanner

Unele forme de ARSI răspund la tratamentul cu **vitamina B6** în doze mari.

Corticoterapia

Prednison: 60-80 mg/zi. În 10-15 % din cazuri ameliorează tranzitor citopenia. În schimb creşte riscul infecţiilor. Prednisonul se administrează numai cînd sensibilitatea la acest medicament a culturilor in vitro este demonstrată.

Androgeni: fără rezultate. Cresc riscul de LA în AREB.

SMD este o boală clonală şi ca urmare vindecarea se poate obţine prin *eradicarea clonei patologice*. Aceasta se face prin:

Chimioterapia agresivă: în 15-30% din cazuri se obţine remisiune completă. Rezultate mai bune se obţin la tineri (sub 50 de ani). Remisiunea completă este de scurtă durată. Se indică tinerilor cu AREB sau AREBt.

Transplantul de măduvă: se indică dacă există un donator potrivit, vîrsta este sub 40 de ani, în caz de citopenii severe, decă există anomalii cromozomiale, în caz de AREB sau AREBt. După un studiu efectuat, 18 din 28 de bolnavi cu transplant medular sînt în viaţă la 9-56 luni.

SMD se poate trata şi cu **agenţi reversori** (produc diferenţierea mieloblaştilor în culturi in vitro):

1. **Acid 1-3 cis-retinoic** (sau trans-): 100 mg/m²/zi timp de cîteva săptămîni; răspuns favorabil în 20-38 % din cazuri.
2. **Citozin-arabinozid** (Ara-C): 5-25 mg/m² subcutanat sau în perfuzie timp de 6-21 zile. Se produc ameliorări în 60% din cazuri. Remisiunea completă (în 15% din cazuri) este de scurtă durată.

Tratamenul cu citokine

Interferonul: stimulează macrofagele, celulele NK, limfocitele citotoxice. Ameliorează funcţiile trombocitare deficitare şi creşte numărul de trombocite. Precipită evoluţia spre LA în AREB şi AREBt.

Factori de creştere:

- factorul de creştere granulo-monocitar (GM-CSF)
  - creşte numărul granulocitelor neutrofile
  - creşte numărul trombocitelor (rar)
  - nu creşte numărul hematiilor.
  - În AREB, AREBt poate precipita evoluţia spre leucemie acută.
- factorul de necroză tumorală (TNF)
  - * in vitro are efect antiproliferativ şi de diferenţiere

Atitudine practică:

1. Formele fără neutropenie şi trombocitopenie:
   - măsuri suportive
   - observaţie
   - pentru anemie: transfuzie de masă eritrocitară
2. Formele severe, la tineri, cu măduvă disponibilă: transplant medular
3. Formele severe, la tineri, fără măduvă disponibilă:

Scanned with OKEN Scanner

chimioterapie agresivă sau Ara-C (în doze mici)
4. În formele grave, la vîrstnici, este proscris tratamentul agresiv
5. În LMMoC se administrează doze mici de
   - **Hydroxyuree** sau
   - **6-Mercaptopurina (Purinethol)**

Bibliografie selectivă

1. Anastasi J., Feng J., Le Beau M. M., Larson R. A., Rowley D. Janet, Vardiman J. W.: Cytogenetic clonality in myelodysplastic syndromes studied with fluorescence in situ hibridization: lineage, response to growth factor therapy, and clone expansion. Blood, 81/6/: 1580-1585, 1993
2. Bélanger R., Gyer M., et al.,: Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes. Br. J. Hematol. 69: 29-33, 1988
3. Beris P.: Primary clonal myelodysplastic syndromes. Semin. Hematol. 26/3/: 216-233, 1989
4. Besa E. C.: Myelodysplastic syndromes / refractory anemia / A perpsective of the biologic, clinical and therapeutic issues. Med. Clin. North America. 76/3/: 599-617
5. Hamblin T. I., and Oscier D. G.: The myelodysplastic syndrome a practical guide. Hematol. Oncol. 5: 19-34, 1987
6. Janssen J. W. G., Buschle M., et al.,: Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin. Blood, 73/1/: 248-254, 1989
7. Noel P., Tefferi A., Pierre R. V., Jenkins R. B., Dewald G. W.: Karyotypic analysis in primary myelodysplastic syndromes. Blood Rev. 7: 10-18, 1993
8. Tricot G. J., Lauer R. C., Appelbaum F. R., Jansen J., and Hoffman R.: Management of the myelodysplastic syndromes. Semin. Oncol. 14/4/: 444-453, 1987

Scanned with OKEN Scanner

IV. LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ (LLC)

Esta o boală clonală caracterizată prin acumularea de limfocite mici în măduvă, ganglioni limfatici, sînge, splină, ficat şi, uneori, şi în alte organe. Celula din LLC este partenerul neoplazic al limfocitului imunologic imatur, incompetent. În 95% din cazuri este vorba de expansiunea clonală a liniei B, iar în mai puţin de 5% din cazuri, celulele tumorale au fenotip T. Natura clonală este demonstrată prin:

- monoclonalitatea Ig serice
- restricţia la un singur tip de lanţ uşor pe suprafaţa celulei B
- existenţa unei singure izoenzime în limfocitele femeilor heterozigote pentru G6PDH
- rearanjament de tip clonal al genei pentru lanţul greu al imunoglobulinelor
- anomalii cromozomiale clonale

ETIOLOGIE

Etiologia LLC este necunoscută. Se ştie cu siguranţă că radiaţiile ionizante nu au rol etiologic în LLC. Implicarea factorilor genetici în etiologia LLC este dovedită de:

- incidenţa familială crescută
- descendenţii de gradul I al bolnavilor cu LLC au un risc de îmbolnăvire de 3 ori mai mare pentru LLC sau alte limfoproliferări maligne.
- în familiile bolnavilor cu LLC se constată şi o incidenţă crescută a bolilor autoimune şi a cancerelor solide În Asia de sud-est, Japonia şi zona Mării Caraibilor există o endemie de leucemie/limfom cu celule T produs de HTLV I (Human T Leukemia / Lymphoma Virus 1).

EPIDEMIOLOGIE

LLC reprezintă 30% din totalul leucemiilor. Majoritatea pacienţilor au mai mult de 60 de ani în momentul stabilirii diagnosticului, iar 90% dintre aceştia au vîrsta peste 50 de ani. Explicaţia acestui fapt rezidă în scăderea competenţei imune odată cu vîrsta.

Boala apare cu predominanţă la sexul masculin, raportul bărbaţi: femei fiind de 2:1.

DATE CLINICE

Cele mai importante *simptome de debut* sînt astenia şi fatigabilitatea care pot

Scanned with OKEN Scanner

apare şi în absenţa anemiei sau a organomegaliilor importante. O altă modalitate de debut este apariţia adenopatiilor. Infecţiile recurente, îndeosebi cele respiratorii, reprezintă o modalitate frecventă de debut. Mai rar, debutul este marcat de simptome determinate de anemie sau de trombocitopenie (manifestări hemoragice). În 25% din cazuri bolnavii sînt asimptomatici, boala diagnosticîndu-se accidental.

Examenul obiectiv

Adenopatiile sînt prezente în 80% din cazuri. De obicei sînt generalizate. Consistenţa ganglionilor este variabilă de la caz la caz, putîndu-se întîlni ganglioni de consistenţă moale, pufoasă sau ganglioni mai fermi. Uneori se pot depista adenopatii intratoracice sau/şi intraabdominale. **Splenomegalia** este prezentă în 50-75% din cazuri. În unele cazuri splenomegalia domină tabloul clinic, adenopatiile fiind absente sau mici. **Hepatomegalia** urmează splenomegaliei şi este întîlnită în 50% din cazuri.

În stadile avansate ale bolii apar **paloarea şi manifestările hemoragice cutaneo-mucoase** ca expresie a anemiei, respectiv a trombocitopeniei. **Infiltraţia limfocitară a altor organe** este frecvent constatată la necropsii; rareori infiltraţia limfocitară a altor organe generează manifestări clinice. Organele mai des infiltrate limfocitar sînt:

- amigdalele
- glandele salivare
- conjunctiva
- glandele lacrimale
- tegumentele. Infiltraţia limfocitară difuză a tegumentelor feţei realizează aspectul de "oameni roşii". Uneori infiltraţia tegumentelor feţei este masivă, faciesul fiind deformat şi luînd aspectul de "facies leonin".
- plămînii, pleurele
- tubul digestiv. Infiltraţia limfocitară a tubului digestiv generează: ulceraţii, malabsorbţie, hemoragii.

Manifestările neurologice la bolnavii cu LLC sugerează posibilitatea infectării cu microorganisme mai puţin obişnuite: fungi (Criptococcus), Lysteria, virusuri. Infiltraţia limfocitară a SNC este mai puţin întîlnită.

Frecvent este întîlnită **osteoporoza**. Leziunile osteolitice sînt rare.

DATE DE LABORATOR

Caracteristică este limfocitoza peste 10.000/mmc, cu limfocite aparent normale morfologic pe frotiul din sîngele periferic. Citoplasma acestor celule este fragilă; apar frecvent umbre nucleare (GUMPRECHT) care sînt resturi ale nucleilor limfocitari. Demonstrarea monoclonalităţii chiar la 5000-10.000 limfocite/mmc este suficientă pentru diagnostic. La valori de peste 800.000 limfocite/mmc poate apare

Scanned with OKEN Scanner

fenomenul de hipervîscozitate. Uneori se poate găsi pe frotiu un procent mic (<10%) de prolimfocite şi limfoblaşti. Anemia este întîlnită în 15% din cazuri. Factorii patogenetici incriminaţi în producerea anemiei sînt:

- insuficienţă medulară
- hemoliza imună, în 10% din cazuri
- sechestrarea splenică şi în alte structuri limfoide
- pierderea de sînge pe cale digestivă

De obicei aceşti factori patogenetici se intrică.

Testul COOMBS este pozitiv în 20% din cazuri. Explicaţia diferenţei dintre procentul de cazuri în care testul COOMBS este pozitiv şi procentul de cazuri în care apare anemia prin hemoliză imună (10%) constă în faptul că hemoliza imună se produce atunci cînd pe suprafaţa eritrocitelor se găsesc anticorpi tip IgG1 şi IgG3; ca urmare, testul COOMBS va fi pozitiv în prezenţa IgG2 şi IgG4, dar hemoliza nu se va produce în prezenţa acestora. Deci vom avea test COOMBS pozitiv dar fără hemoliză imună. Pe de altă parte, testul COOMBS este pozitiv atîta timp cît pe suprafaţa eritrocitelor se găseşte un număr mai mare de 500 de molecule de imunglobulină; astfel, în situaţia în care se găseşte un număr mai mic de molecule de IgG1 şi de IgG3 se poate întîmpla ca testul COOMBS să fie negativ, iar hemoliza imună să fie prezentă. Deci apare hemoliza cu test COOMBS negativ.

Trobocitopenia este prezentă în 15% din cazuri şi are implicaţi în patogeneza sa factori similari celor care produc anemia.

Examenul măduvei osoase

Nu este esenţial pentru diagnostic, însă caracterul infiltratului limfocitar este un indicator al statusului clinic şi al prognosticului. Biopsia osteo-medulară poate releva 4 tipuri de infiltrat limfocitar:

- nodular
- interstiţial
- mixt
- difuz

Infiltratul nodular şi cel interstiţial se întîlnesc în stadiile incipiente de boală şi au o semnificaţie prognostică mai bună. Infiltraţia difuză a măduvei osoase se întîlneşte în stadiile avansate de boală.

Dacă ţesutul limfoid ocupă mai mult de 50% din măduvă, pacienţii tind să prezinte citopenii, în special după pierderile de sînge, infecţii sau tratament antileucemic.

Hiperplazia eritroblastică insulară sau difuză este sugestivă pentru anemia hemolitică.

În LLC cu limfocite T poate să apară o eritroblastopenie pură. Se poate observa şi în LLC cu celule B (observaţie personală).

Biopsia ganglionară

Nu este o examinare de rutină. Aspectul este cel al LNH (limfom non-Hodgkin) cu celule mici. Efectuarea biopsiei ganglionare se recomandă în cazul transformării limfomatoase a LLC (sindrom RICHTER).

Scanned with OKEN Scanner

Limfocitele din LLC:

- conţin o cantitate mare de glicogen, astfel că reacţia PAS este pozitivă
- rata de sinteză a ARN este crescută
- pe suprafaţa lor:
  - se găseşte o cantitate mai scăzută de Ig decît pe suprafaţa limfocitelor normale. Imunoglobulinele prezente pe suprafaţa limfocitelor din LLC sînt de tipul:

    IgM, IgM + IgD, IgD, IgD + IgG (mai rar)
  - există un singur tip de lanţ uşor: fie kappa, fie lambda
  - prezintă receptori pentru hematiile de şoarece, pentru virusul Epstein-Barr, pentru complement (în special pentru fracţiunea C3d şi mai puţin pentru fracţiunea C3b) şi pentru fragmentul Fc al IgG.
  - lipseşte LFA1 (limfocyte functioning antigen), care este o moleculă de adeziune
  - prezintă receptori homing (CD44)
- răspunsul la mitogeni (fitohemaglutinină este alterat)
- migrarea antigenelor de suprafaţă la contactul cu anticorpii (fenomenul "capping") este defectuoasă

Imunitatea mediată umoral

- sinteza anticorpilor este deficitară în 50-75% din cazuri şi se traduce prin hipogammaglobulinemie.

Scăderea sintezei de anticorpi afectează toate clasele de imunglobuline. Scăderea sintezei de IgA şi IgA secretor este responsabilă de apariţia infecţiilor respiratorii frecvente. Deficitul de Ig se accentuează pe parcurs şi, virtual, toţi pacienţii cu boală avansată au hipogammaglobulinemie.

- în 5% din cazuri se decelează în ser o proteină monoclonală identică cu IgS (imunoglobulinele de suprafaţă). Prin metode mai sensibile (electroforeza pe gel de agaroză sau imunofixare), se decelează în 60% din cazuri mici nivele de proteină monoclonală în ser sau urină. Dacă concentraţia IgM este foarte mare, există posibilitatea confuziei cu macroglobulinemia Waldenstrom.
- în 60-90% din cazuri se constată un exces de lanţuri uşoare în aparatul Golgi şi reticulul endoplasmic. Dacă acestea ajung în ser, se pun în evidenţă lanţuri uşoare prin imunelectroforeză.
- sînt prezenţi anticorpii antieritrocitari în 20% din cazuri.

Imunitatea mediată celular:

- ☐ numărul absolut de limfocite T (LyT) este crescut.
- ☐ raportul T helper (T_4)/T supresor (T_8) este inversat prin creşterea T supresor.
- ☐ studii funcţionale au arătat un răspuns slab la mitogeni.
- ☐ anergia cutanată este frecvent întîlnită.
- ☐ manifestări alergice de tipul hipersensibilităţii la înţepături de insectă, alergeni

Scanned with OKEN Scanner

alimentari.
☐ deficitul imunităţii celulare este întîlnit în 70% din bolnavii aflaţi în stadii avansate de boală (stadiile III şi IV).
☐ rareori aplazie roşie pură (eritroblastopenie pură imună prin acţiunea T_8).
☐ procentul celulelor NK este redus.
Modificări bioumorale:
■ LDH (izoenzimele 3 şi 5) este crescută
■ uricemia este de obicei în limite normale
Anomalile cromozomiale

Prin metoda de bandare s-a demonstrat că 50% din pacienţii cu LLC prezintă anomalii cromozomiale. Anomalia 12+ este cea mai frecventă. La începutul bolii este singura anomalie cromozomială decelabilă. În stadiile avansate ale bolii se acompaniază de alte anomalii cromozomiale (de exemplu, anomalii ale cromozomului 14). Anomalia 14q+ determină leucocitoză mai exprimată, răspuns mai slab la tratament, risc de transformare prolimfocitară. Cromozomul 14 conţine gena pentru sinteza lanţului greu de imunoglobulină şi pentru sinteza lanţului alpha al receptorului T. În translocaţia 11-14, segmentul translocat pe cromozomul 14 este oncogena bcl1 (b cell lymphoma/leukemia 1) care elaborează o proteină (posibil BCGF = factor de creştere al celulelor B). Inversiunea 14 şi translocaţia 11-14 sînt întîlnite şi în LLC cu celule T.

Valoarea prognostică a anomaliilor cromozomiale:
Bolnavii de LLC care au anomalii cromozomiale au o durată de supravieţuire mai redusă. Anomaliile cromozomiale multiple asociate anomaliei 12+ dau un prognostic mai defavorabil comparativ cu cazurile în care singura anomalie cromozomială este cea 12+. Anomaliile cromozomiale adiţionale complexe apar în sindromul RICHTER.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe :
- limfocitoză > 15.000/mmc
- limfocitoză medulară > 40%
- +/- organomegalii

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Se face cu:
1. Limfomele maligne leucemizate:
1.1. LNH cu celule mici.
Diagnosticul diferenţial este mai dificil şi se bazează pe faptul că în această boală:
■ IgS sînt crescute

Scanned with OKEN Scanner

■ fenomenul "capping" este mai exprimat
■ nu se formează rozete M (M = mouse, şoarece)
■ LFA1 este mai exprimat

1.2. LNH cu celule foliculare mici şi mari.
Pentru această boală pledează:
○ anomaliile limfocitelor periferice (limfocite cu incizuri ale nucleului
○ biopsia ganglionară caracteristică

2. Leucemia cu celule păroase (HCL) pentru care pledează:
● pancitopenia
● splenomegalia
● prezenţa celulelor păroase
● fibroza medulară

3. Limfocitoza infecţioasă benignă produsă de infecţiile cu virus ECHO 7, Coxsackie A (virusuri enterice):
☐ aceste infecţii sînt asimptomatice sau evoluează cu subfebrilităţi, diaree.
☐ nu există adenopatie
☐ leucocite: 20.000-30.000 pînă la 100.000/mmc
☐ majoritatea limfocitelor sînt normale
☐ creşterea numărului de limfocite se face pe seama LT
☐ măduva osoasă este normală sau uşor infiltrată

4. Infecţia cu BORDETELLA PERTUSIS, pentru care pledează:
■ limfocitoza de 15.000-25.000/mmc. Este o falsă limfocitoză produsă ca urmare a redistribuirii limfocitelor prin inhibarea migrării lor din sîngele periferic în limfoganglioni.

5. Toxoplasmoza, pentru care pledează:
☐ febra
☐ adenopatiile
☐ splenomegalie, mai rar întîlnită
☐ limfocite atipice cu nucleu clivat, uneori cu aspect de limfoblaşti

6. Infecţia cu virus citomegalic, pentru care pledează:
○ febra
○ astenia marcată
○ erupţiile cutanate
○ limfocitoza în jur de 10.000/mmc

7. Mononucleoza infecţioasă, pentru care pledează:
■ febra
■ angina
■ limfocite atipice pe frotiu
■ reacţia PAUL-BUNNEL pozitivă

Scanned with OKEN Scanner

8. Alte infecţii:

- HAV (hepatita acută virusală)
- varicela
- rujeola

Aceste infecţii se caracterizează prin prezenţa de limfocite pleiomorfe pe frotiu.

9. Afecţiuni endocrine: circa 10% din bolnavii cu tireo-toxicoză prezintă o limfocitoză relativă secundară perturbării funcţiei adrenocorticale.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Evoluţia LLC este variabilă. Între formele lent evolutive şi formele rapid fatale există o gamă largă de variaţie. Dintre modalităţile evolutive particulare menţionăm:

1. Sindromul RICHTER (transformare limfomatoasă). Apariţia unui limfom malign cu grad înalt de malignitate în cursul LLC a fost descrisă în 1928 de Richter. Incidenţa acestei transformări este de 3-10%.

Simptomatologie:

- febră
- scădere în greutate
- adenopatie voluminoasă localizată
- limfopenie

Histologic:

- celule pleiomorfe
- celule gigante multinucleate
- în ganglionii neafectaţi: aspect de LLC

Studiul markerilor de suprafaţă a demonstrat că celulele limfomatoase sînt identice, din punctul de vedere al imunoglobulinelor (lanţuri grele şi lanţuri uşoare), cu limfocitele circulante. Deci apariţia limfomului este consecinţa evoluţiei clonale a populaţiei iniţiale. S-au descris cazuri în care celula limfomatoasă a prezentat markeri de suprafaţă distincţi faţă de cei ai limfocitelor. În această situaţie este vorba de apariţia limfomului pe un teren "favorabil".

2. Transformarea prolimfocitară.

În 1979, ENNO şi colaboratorii au descris un grup mic de bolnavi cu LLC B tipică, cu evoluţie progresivă, refractară la tratament şi cu splenomegalie. Această evoluţie este acompaniată de creşterea procentului de prolimfocite la 20-50%, spre deosebire LLC B în care celulele mari, nu depăşesc 2-5%. Tratamentul, în această situaţie (de transformare prolimfocitară), cu asociaţii de citostatice dă rezultate modeste. Splenectomia poate fi benefică.

3. Transformarea blastică.

Este neobişnuită în LLC. Nu se ştie încă dacă este rezultatul evoluţiei clonale sau este o a doua leucemie la acelaşi bolnav. Uneori, în cursul LLC, poate să apară LAM (leucemie acută mieloblastică).

Scanned with OKEN Scanner

4. Malignităţile secundare.

Incidenţa celei de a doua malignităţi la bolnavii cu LLC este de 9-20%. Mai frecvent apar cancere cutanate, cancer bronho-pulmonar, cancere colorectale.

STADIALIZARE

Primele studii clinice au recunoscut două categorii mari de bolnavi cu LLC:

- o categorie de bolnavi asimptomatici
- o categorie de pacienţi cu boala activă

Definiţia bolii active este dată de adenopatia progresivă, febra, scăderea în greutate, anemie, trombocitopenie. Mai tîrziu s-a demonstrat că era vorba de aceeaşi afecţiune surprinsă în diferite stadii în momentul stabilirii diagnosticului.

Criteriul lui RAI al STADIALIZĂRII CLINICE din 1975 s-a bazat pe **definiţia lui GALTON şi DAMASHEK** conform căreia LLC este o boală caracterizată prin acumularea progresivă de limfocite funcţional anormale. Deci, este normal ca odată cu creşterea volumului tumoral, boala să progreseze de la masele ganglionare cu interferenţă minimă cu funcţia medulară pînă la insuficienţa medulară.

STADIALIZAREA RAI a LLC (1975):

Stadiul 0:

- limfocitoză periferică > 15.000/mmc
- limfocitoză medulară > 30%

Supravieţuire: 12 ani

Stadiul I:

- stadiul 0 + adenopatii palpabile

Stadiul II:

- stadiul 0 + hepato- şi/sau splenomegalie
- ± adenopatii

Supravieţuire: 8 ani

Stadiul III:

- anemie (Hb <10 g%)
- ± adenopatii
- ± spleno / hepatomegalie

Supravieţuire: 1,5 ani

Stadiul IV:

- trombocitopenie (Tr <100.000/mmc)
- cu sau fără restul elementelor mai sus amintite

Supravieţuire: 1,5 ani

OBSERVAŢIE: în stadiile III şi IV anemia şi trombocipenia trebuie să fie consecinţa insuficienţei medulare (deci NU de cauză imună).

STADIALIZAREA BINET are în vedere 5 arii limfatice:

- ganglioni cervicali
- ganglioni inghinali

Scanned with OKEN Scanner

- ganglioni axilari
- splina
- ficatul

Astfel BINET descrie 3 stadii ale LLC:

Stadiul A:

- limfocitoza +
- mai puţin de trei arii limfatice interesate

Stadiul B:

- limfocitoza +
- mai mult de trei arii interesate

Stadiul C:

- anemie şi/sau trombocitopenie

Alte elemente de prognostic defavorabil:

- prezenţa antigenelor mielomonocitare
- LDH crescut
- beta-2-microglobulina crescută
- prezenţa anomaliilor cromozomiale
- timpul de dublare al numărului de limfocite scurtat
- infiltrat limfoid difuz în BOM (biopsia osteomedulară)

COMPLICAŢIILE LLC

Infecţiile:

Reprezintă sursa majoră de morbiditate şi mortalitate în LLC. Factorul major predispozant este reprezentat de hipogamaglobulinemie. Alţi factori predispozanţi la infecţii în LLC sînt:

- neutropenia
- alterarea funcţiei LyT

Majoritatea infecţiilor din LLC sînt bacteriene, de tipul pneumoniilor, septicemiilor, infecţiilor urinare. Microorganismele implicate în aceste infecţii sînt bacterii Gram(+) şi Gram(-), frecvenţa cu care se întîlnesc fiind aceeaşi.

Infecţiile virusale reprezintă 15% din totalul infecţiilor din LLC şi, în marea lor majoritate, sînt produse de virusuri gripale saui herpetice. Infecţiile fungice sau cu Mycobacterii, sînt mai puţin obişnuite în LLC.

Malignităţile secundare:

În LLC, riscul apariţiei malignităţilor secundare este de 9-20%. Cele mai frecvente malignităţi ce apar sînt reprezentate de melanom, sarcoame de părţi moi, cancerele colorectale, cancerele bronhopulmonare.

Mielomul multiplu

Apare de 10 ori mai frecvent decît la restul populaţiei. Nu derivă din clona malignă B iniţială.

Anemia hemolitică autoimună în 10% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Pacienţii diagnosticaţi cu LLC, dacă situaţia nu impune tratament de urgenţă, vor fi observaţi la interval de 2-3 săptămîni, timp de 3 luni înaintea începerii tratamentului. În acest interval bolnavul va fi investigat, stadializat şi, dacă nu există semne de evoluţie a bolii, această fază se prelungeşte cît mai mult. Se urmăresc:

- organomegaliile
- greutatea
- curba febrilă
- infecţiile
- valorile hematologice

Mijloace terapeutice

Iradierea:

* iradierea pe ganglioni, splină: 500-1.500 Rads
* telecobaltoterapie: 150 Rads (iradiere corporeală totală)

Chimioterapia:

* **Clorambucil continuu**: 6-10 mg/zi timp îndelungat, apoi 2-6 mg/zi. Se asociază sau nu cu Prednison 0,5-1 mg/Kg/zi
* **Clorambucil intermitent** (cura KNOSPE)

- Clorambucil 0,4 mg/Kg x 3 zile ¦ la 2-4 săptămîni
- Prednison 1 mg/Kg x 5 zile ¦ minim 6 cure

* **Ciclofosfamidă**: 50-100 mg/zi sau 200 mg/m2 x 5/3 săptămîni sau 750 mg/m2 x 1/3 săptămîni

În caz de eşec sau în formele limfomatoase (lymfoma like) se pot practica următorele cure:

- COP
- CHOP (cele mai bune rezultate în stadiul III şi IV)
- CHOP-Bleo
- Clorambucil + Adriablastină + Prednison

Studiile recente cu analogi de purine cum ar fi Fludarabina, 2-deoxycoformicina şi 2-clorodeoxyadenozina au demonstrat un efect antileucemic pronunţat în leucemia limfatică cronică. Cele mai largi experienţe se referă la Fludarabină. Acest citostatic pare să fie cel mai activ din cele studiate pînă acum în LLC. Doza este de 25-30 mg/zi timp de 5 zile la interval de 3-4 săptămîni. Rezultate (NCI - National Cancer Institute): pacienţi anterior trataţi 38% R.C., pacienţi netrataţi 74% R.C. (nota bene: RC nodală este inclusă în aceste cifre).

Splenectomia:

Se indică în :

- splenomegaliile generatoare de jenă abdominală
- splenomegaliile cu sechestrare
- anemie hemolitică autoimună simptomatică refractară la tratament

Scanned with OKEN Scanner

Leucafereza: Se indică în cazul în care leucocitele depăşesc 800.000 /mmc, în prezenţa sindromului de hipervîscozitate.

Imunoglobuline:

Doza: 400 mg/Kg i.v./ 3 săptămîni

Indicaţii: prevenirea complicaţiilor infecţioase

Transplant de măduvă osoasă: persoane sub 50 de ani cu măduvă compatibilă.

Tratament suportiv:

- transfuzii
- vaccin antipneumococic, anti Haemophilus influenzae

Indicaţiile iniţierii tratamentului în LLC

- Organomegalii importante (hepatosplenomegalie, adenopatii)
- Infiltraţia organelor extrahematopoietice (tegumente, seroase, glande salivare, lacrimale, etc.)
- Insuficienţă medulară (stadiul RAI III şi IV)
- Anemie hemolitică şi trombocitopenie autoimună
- Hipogammaglobulinemie cu infecţii repetate
- Hiperleucocitoză progresivă
- Bolnavii tineri cu anomalii cromozomiale şi infiltraţie difuză a măduvei osoase, indiferent de stadiu
- Simptome de ordin general: subfebrilităţi, transpiraţii, scădere în greutate

Plan terapeutic

Simptome legate de boala progresivă

- Clorambucil + Prednison

Insuficienţa medulară

- Prednison în doze mari,

apoi - Prednison + Clorambucil

Anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică imună

- Prednison
- splenectomie

Splenomegalie gigantă cu sau fără hipersplenism:

- iradiere pe splină
- splenectomie

Mase ganglionare voluminoase

- Clorambucil + Prednison
- radioterapie
- chimioterapie agresivă

Hiperleucocitoză progresivă:

- Clorambucil
- leucafereză cînd leucocitoza depăşeşte 800.000/mmc şi există sindrom de hipervîscozitate.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care numărul de limfocite este sub 40.000/mmc şi timpul de dublare a limfocitelor este peste 1 an, putem să nu instituim nici un tratament.

Uneori, dacă nu există alte indicaţii pentru instituirea tratamentului, intervenţia terapeutică nu este necesară chiar dacă leucocitoză depăşeşte 200.000/mmc.

a. Definiţia remisiunii parţiale: trecerea într-un stadiu inferior de evoluţie a bolii.

b. Definiţia remisiunii complete:

- fără organomegalii
- limfocite sub 4.000/mmc
- neutrofile peste 1.500/mmc
- trombocite peste 100.000/mmc
- infiltratele nodulare sau focale cu limfocite sînt compatibile cu remisiunea completă.
- limfocite medulare sub 30%

c. Definiţia remisiunii complete nodale: persistenţa de noduli limfoizi la biopsia osteomedulară

LEUCEMIA CU PROLIMFOCITE

1. Leucemia cu prolimfocite B (LPL-B)

- în 80% din cazuri
- raportul bărbaţi : femei = 4 : 1
- adenopatii minime
- splenomegalie voluminoasă
- leucocitoză peste 100.000
- proteine monoclonale în ser: în 30 % din cazuri
- IgGs şi IgAs: frecvent întîlnite (imunoglobulinele de suprafaţă sînt mai exprimate decît în LLC, celula fiind mai matură decît în LLC).
- celule mari, cu citoplasmă abundentă; nucleu central, cu nucleol unic.
- cariotip: frecvent se întîlnesc anomalii cromozomiale 14q+ şi t(11-14).
- supravieţuirea medie: 3 ani.

2. Leucemia cu prolimfocite T (LPL-T)

- 20% din cazurile de LPL
- adenopatii în 55% din cazuri
- splenomegalie voluminoasă
- uneori, leziuni cutanate
- 2/3 CD_4 (T_4) + CD_8- (T_8)
- morfologic, celula seamănă cu LPL-B însă are citoplasmă mai puţină.

LEUCEMIA LIMFOIDĂ CRONICĂ CU CELULE T

- 2-5% din LLC
- formează rozete cu hematiile de oaie
- rearanjamentul genei pentru lanţul betta al receptorului celular T reflectă clonalitatea.

Scanned with OKEN Scanner

LEUCEMIA LIMFOIDĂ CRONICĂ CD_4

- adenopatii
- interesarea cutanată
- limfocitoză crescută
- infiltrat limfocitar masiv în măduvă
- interesează frecvent SNC

Se poate confunda cu sindromul SEZARY (Mycozis fungoides). Diagnosticul diferenţial se face pe baza biopsiei cutanate şi a microscopiei electronice.
Celula LLT este greu de diferenţiat de celula B, însă prezintă mai multe convoluţiuni nucleare.

- ☐ nu formează rozete M (Mouse)
- ☐ lipsesc Ig de suprafaţă
- ☐ lipsesc receptorii pentru C_{3d}
- ☐ formează rozete cu hematii de oaie.

Supravieţuirea în LLC CD_4 este de sub 2 ani.

LEUCEMIA CU LIMFOCITE MARI GRANULARE (LGL)

- ● proliferare de celule limfoide mature cu citoplasmă abundentă şi granulaţii azurofile
- ● majoritatea LGL provin din limfocite T_8 (CD_8) un procent mai mic provenind din limfocite NK
- ● bolnavii prezintă:
  - neutropenie severă
  - uneori, eritroblastopenie pură
  - în 30% din cazuri: artrită reumatoidă
- ● evoluţia este:
  - * benignă în 85% din cazuri
  - * rapidă şi cu prognostic defavorabil în 15% din cazuri.

ADULT T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA (Leucemia/limfomul cu celule T al adultului)

- ■ boala endemică în Asia de sud-est, Japonia şi zona Mării Caraibilor
- ■ adenopatii
- ■ hipercalcemie
- ■ leucocitoză crescută
- ■ leziuni cutanate
- ■ leziuni osteolitice
- ■ hepatosplenomegalie
- ■ celule polilobate
- ■ apar anticorpi anti-HTLV I
- ■ boala agresivă
- ■ supravieţuire scurtă.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Brain M. C., Carbone P. P.: Current therapy in hematology-oncology. B. C. Decker Inc. Toronto, Philadelphia, 1988
2. Delhomme-Bachy M., Bertheas M. F. et al.,: Chromosome studies in stimulated lymphocytes of 50 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Nouv. Rev. Fr. Hématol. 34: 175-182, 1992
3. Desablens B., Claisse J. F., Piprot-Choffat C., and Gontier M. F.: Prognostic value of bone marrow biopsy in chronic lymphoid leukemia. Nouv. Re. Fr. Hématol. 31: 179-182, 1989
4. Foon K. A., Gale R. P.: Clinical transformation of chronic lymphocytic leukemia. Nouv. Rev. Fr. Hématol. 30: 385-388, 1988
5. Keating M. J., Kantarjian H., O'Brien S., Robertson L., and Huh Y.: New agents and strategies in CLL treatment. Leukemia and Lymphoma. Supplement: 139-142, 1991
6. Mandelli F., De Rossi G., Mancini P., et al.,: Prognosis in chronic lymphocytic leukemia: a retrospective multicentric study from the CINEMA group. J. Clin. Oncol. 5/3/: 398-406, 1987
7. Rozman C., Monsterat E.: Chronic lymphocytic leukemia: when and how to treat. Blut. 59: 467-474, 1989
8. Rozman C., Monsterat E.: Advances in therapy of chronic lymphocytic leukemia. Haematologia 21: 17-23, 1988
9. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company New York, 1990

Scanned with OKEN Scanner

V. LEUCEMIA CU CELULE PĂROASE (HCL)

(Mielofibroza limfoidă; Reticuloendotelioză leucemică)

Leucemia cu celule păroase (HCL - Hairy Cell Leukemia) a fost descrisă prima dată în 1958 sub denumirea de reticuloendotelioză leucemică sau mielofibroza limfoidă. Din 1970, HCL este recunoscută ca entitate clinică bine definită.

HCL este o boală caracterizată prin:

- splenomegalie
- pancitopenie
- prezenţă de celule atipice cu prelungiri citoplasmatice în sîngele periferic, în măduva osoasă, în splină şi în alte ţesuturi.
- fibroză medulară

ETIOLOGIE. PATOGENIE

Etiologia HCL este necunoscută. S-a descris o variantă cu celule T produsă de HTLV II. Natura celulei păroase nu este pe deplin lămurită; în acest sens ar intra în discuţie: LB, LB cu capacitate fagocitară sau monocitul.

Studiile cu anticorpi monoclonali şi de rearanjament genic au arătat că celula păroasă aparţine liniei limfoide B. Argumentele care pledează pentru apartenenţa celulei păroase la linia limfoidă B sînt:

- prezenţa pe suprafaţa celulei păroase a antigenelor limfocitului B (LB).
- celula păroasă deţine un antigen prezent în stadiul precoce al diferenţierii plasmocitare (PCA_1)
- antigenul CD_{11C} este cel mai specific însă este prezent şi pe monocite şi mielocite
- constelaţia de antigene este caracteristică celulei B aflată în etapa medie sau finală de diferenţiere sau în stadiul de preplasmocit.

Această diversitate fenotipică sugerează că leziunea este situată la nivelul celulei stem pluripotente, leziunea genetică favorizînd mai mult diferenţierea LB şi mai puţin pe alte linii.

Corespondentul normal al celulei păroase este **limfocitul monocitoid** prezent în zona marginală a pulpei albe splenice şi a sinusurilor limfoganglionare.

Aspectul păros al celulei se datorează unei anomalii a citoscheletului cu o organizare particulară a structurilor de adeziune.

In vitro, celula păroasă poate produce BCGF (factor de creştere a celulelor B), ea însăşi fiind stimulată de acest factor de creştere; acest fapt sugerează un model autocrin pentru expansiunea neoplazică.

Celula păroasă poate elibera şi un inhibitor al celulei stem normale; acest

Scanned with OKEN Scanner

fapt este sugerat de prezenţa aplaziei medulare în HCL, pe lîngă un infiltrat medular moderat.

Predispoziţia la infecţii a bolnavilor cu HCL se datorează:

- neutropeniei
- granulocitopeniei
- alterării activităţii celulelor NK; aceasta se datorează prezenţei în serul bolnavilor cu HCL a unei cantităţi crescute de receptori solubili pentru IL-2 care intră în competiţie cu receptorul IL-2 celular.

DATE CLINICE

Vîrsta incidenţei maxime este de 50 de ani. Repartiţia pe sexe a bolii arată o prevalenţă a acesteia la sexul masculin, raportul bărbaţi: femei fiind de 4:1.

Simptomatologie

În 25% din cazuri, simptomatologia este dominată de disconfortul abdominal produs de splenomegalie. În 25% din cazuri, simptomele cardinale sînt scăderea în greutate şi astenia. În 25% din cazuri, boala se manifestă sub forma unui sindrom infecţios sau sub forma unui sindrom hemoragipar. În restul de 25% din cazuri, diagnosticul de HCL este accidental.

Examenul obiectiv

- splenomegalia este constatarea cea mai frecventă, 85% din bolnavii de HCL prezentînd splenomegalie. La 15% din cazuri, splina nu este palpabilă.
- hepatomegalia moderată este prezentă la 50% din cazuri.
- adenopatiile sînt rar întîlnite; dacă sînt prezente sînt localizate şi minime.

DATE DE LABORATOR

Circa 2/3 din cazuri prezintă pancitopenie moderată.

Numărul de leucocite este, de obicei, sub 4.000/mmc. Aproximativ 10% din cazuri prezintă leucocitoză peste 10.000/mmc. Procentul de celule păroase este variabil, în funcţie de numărul de leucocite, putînd fi de 20-100%.

La 80% din bolnavi se constată o neutropenie şi monocitopenie cu creşterea relativă a numărului de limfocite cu prelungiri citoplasmatice.

Trombocitopenia observată, cel mai adesea este moderată sau medie; rareori este severă.

Celula păroasă

- diametrul: 10-15 μ
- la coloraţia May-Grunwald-Giemsa:
  * citoplasma colorată în albastru-palid sau albastru-gri
  * prelungiri citoplasmatice fine, lungi, cu baza de implantare îngustă, asemănătoare firelor de păr, şi prelungiri citoplasmatice mai groase, cu baza

Scanned with OKEN Scanner

de implantare largă, asemănătoare faldurilor monocitelor.

* nucleul este adeseori dispus excentric, este rotund, oval sau reniform, cu cromatina laxă în care, uneori, sînt prezenţi 1-2 nucleoli slab vizibili. Nucleul poate fi bilobat.

● citochimic, în 95% din cazuri, celula păroasă prezintă o fosfatază acidă rezistentă la tartrat (izoenzima 5 a fosfatazei acide).

● electronooptic:

* celula păroasă prezintă poliribozomi lamelari
* se poate evidenţia aspectul prelungirilor citoplasmatice

Măduva osoasă

Puncţia sternală este frecvent albă datorită fibrozei medulare şi datorită interdigitaţiei şi aderenţei intercelulare foarte puternice.

Biopsia osteomedulară arată:

○ infiltraţie cu celule mononucleare (aspectul "păros" pe secţiunile histologice nu este vizibil), cu nuclei rotunzi sau reniformi înconjuraţi de un halou clar citoplasmatic. Acest aspect contrastează cu cel din LLC (leucemia limfatică cronică) în care celulele au citoplasmă puţină. În 2/3 din cazuri, acest infiltrat este difuz în măduva osoasă; în restul de 1/3 cazuri, infiltratul are aspect insular.

○ seriile eritrocitară şi megacariocitară pot prezenta modificări displazice

○ uneori, la BOM, măduva apare hipocelulară, sugerînd AA (anemia aplastică).

○ fibroză medulară de diferite grade.

Histologia splinei

Se observă:

☐ infiltraţie difuză a pulpei roşii cu celule păroase

☐ pulpa albă este atrofică

☐ celulele păroase delimitează spaţii umplute cu sînge (pseudosinusuri)

☐ fenomene de eritrofagie

Alte date de laborator

La unii bolnavi poate fi pusă în evidenţă o paraproteinemie (hipergammaglobulinemie) policlonală, mai rar monoclonală.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se face cu:

1. Limfomele maligne splenice. Diagnosticul diferenţial se face pe baza:

● aspectului histologic

● aspectului celulelor din sîngele periferic

2. Limfomul splenic cu celule viloase, pentru care pledează:

○ existenţa unor vili la unul sau la ambii poli ai celulei (deci nu pe toată suprafaţa celulei, ca în HCL).

Scanned with OKEN Scanner

3. Varianta prolimfocitară a HCL, pentru care pledează:

- leucocitoza
- absenţa neutropeniei şi a monocitopeniei
- raportul nucleo-citoplasmatic este mai mare (deci celulele au citoplasmă mai puţină)
- cromatina nucleară condensată, prezenţa unui nucleol central
- fibroza medulară este absentă
- electronooptic lipsesc poliribozomii lamelari

4. LLC (leucemia limfatică cronică)

5. AA (anemia aplastică). Diagnosticul diferenţial între AA şi HCL se impune cînd este vorba de forma de HCL cu aplazie medulară.

6. MMM (metaplazia mieloidă cu mielofibroză) - frotiul sanguin periferic este caracteristic, lipsesc celulele păroase.

7. SMD (sindroamele mielodisplazice) - măduva este bogată, displazică, splenomegalia de obicei lipseşte.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

HCL este o boală cronică. Durata medie de supravieţuire este de peste 5 ani. Pacienţii vîrstnici cu splenomegalie moderată pot trăi mai mult de 10 ani fără tratament. Prognosticul HCL este mai bun pentru femei.

COMPLICAŢII

1. Infecţii. Frecvent se produc infecţii mycobacteriene diseminate.

2. Leziuni osteolitice localizate mai frecvent la nivelului capului femural.

3. Hemoragii.

4. Vasculită, perivasculită.

TRATAMENT

Citopeniile izolate sau bicitopeniile moderate independente de transfuzii şi cu splină mică, nu necesită intervenţie terapeutică. Atitudinea în aceste situaţii este de expectativă, observîndu-se:

- evoluţia hemogramei
- evoluţia volumului splinei

De asemenea, repetat la 6 luni, se practică BOM (biopsie osteomedulară).

Pacienţii splenectomizaţi, cu parametrii hematologici normali vor fi, şi ei, ţinuţi sub observaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Iniţierea tratamentului se face atunci cînd:

- Hb ≤ 8-10g%
- granulocite ≤ 500-1000/mmc
- trombocite ≤ 50.000-100.000/mmc

Mijloace terapeutice

1. Splenectomia. Răspunsul favorabil al bolii la splenectomie se obţine în 50-70% din cazuri.

Indicaţiile splenectomiei:

- infarct splenic
- splenomegalie gigantă
- hipersplenism sever: anemie, manifestări hemoragice severe, infecţii secundare granulocitopeniei severe

Splenectomia poate fi indicată şi la cei cu splina mică (nepalpabilă), dacă există o altă indicaţie pentru splenectomie.

Bolnavii cu splina nepalpabilă şi cu măduva infiltrată difuz cu celule păroase, au şanse mici de ameliorare după splenectomie. Preoperator, se face tratament cu α-interferon şi Deoxycoformicin pentru a reduce volumul splinei şi pentru a ameliora condiţiile operatorii.

Contraindicaţiile relative ale splenectomiei:

- splenomegalie minimă
- infiltrat medular peste 85% cu celule păroase
- infecţii active

2. Alpha-Interferonul (α-Ifn)

Preparate:

- INTRON A
- ROFERON A

Celula păroasă prezintă receptori pentru α-Ifn; interferonul modulează expresia receptorilor pentru BCGF.

Posologie:

- 3 x 3 milioane U/săptămînă, subcutanat sau intramuscular, timp de 12-24 luni.

Indicaţii:

- splenomegalie moderată
- celularitate medulară peste 85% (celule păroase)
- infecţii active
- recădere după splenectomie

În principiu, dacă nu există indicaţii ferme pentru splenectomie, se începe tratamentul cu interferon.

Efecte secundare terapiei cu α-Ifn:

* febră

Scanned with OKEN Scanner

* dureri articulare
* accentuarea leuco- şi trombocitopeniei la începutul tratamentului

3. Deoxycoformicin

Este un inhibitor de adenozindeaminază.

Posologie:

■ 2-5 mg/m^2 la 2-3 săptămîni interval.

Rezultatele apar la 2-6 luni de la iniţierea tratamentului.

Răspuns favorabil în 50-95% din cazuri. Remisiuni complete: în 60% din cazuri, cu durata medie de 9 luni.

4. Chimioterapia

Indicaţii:

● rezistenţă la tratamentul cu α-Interferon sau Deoxycoformicin la bolnavii splenectomizaţi.

Într-o primă etapă se indică monochimioterapia cu agenţi alchilanţi (Clorambucil) în doze mici.

Într-o a doua etapă se fac tratamente mai agresive (cura COP; cura CHOP). Rezultatele sînt mai bune decît cu monochimioterapia însă toxicitatea polichimioterapiei este mai mare.

5. Radioterapia

Indicaţii:

● HCL complicată cu osteoliza

6. Corticoizii

Se utilizează în:

● vasculite, perivasculite
● adenopatii voluminoase (extrem de rar în HCL)

Bibliografie selectivă

1. Bernard J.: Hématologie. Masson. Paris, 1990
2. Melo J. V., Robinson D. S. F., Gregory C., and Catovsky D.: Splenic B cell lymphoma with "villous" lymphocytes in the peripheral blood: a disorder distict from hairy cell leukemia. Leukemia 1/4/: 294-299, 1987
3. Saven A. and Piro L. D.: Treatment of hairy cell leukemia. Blood. 79: 1111-1120, 1992
4. Whittaker J. A. & Delamore I. W.: Leukaemia. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Palo Alto, Melbourne, 1987
5. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New York, 1990

Scanned with OKEN Scanner

VI. GAMMAPATIILE MONOCLONALE

DEFINIŢIE:

Gammapatiile monoclonale reprezintă proliferări ale unei singure clone de celule producătoare de imunoglobuline. Proliferarea monoclonală benigna sau malignă are ca rezultat hiperproducţia unei singure clase, subclase sau subunităţi polipeptidice de imunogloguline.

Fiecare clonă produce o proteină unică, cu un marker idiotipic determinat prin regiuni variabile identice în lanţurile grele sau uşoare.

Apariţia pe electroforeză a componentei monoclonale (M) înseamnă că populaţia celulară producătoare este de cel puţin 5 x 10^9 celule şi este recunoscută ca "spike" (vîrf) cînd proteina M depăşeşte 5 g/l.

CLASIFICAREA AFECŢIUNILOR ASOCIATE CU GAMMAPATII MONOCLONALE

A. Proliferarea controlată a unei clone celulare producătoare de proteină M

A.1. Gammapatia monoclonală esenţială (benignă, cu semnificaţie necunoscută)

A.2. Sindromul cronic de aglutinine la rece

A.3. Proteine M (monoclonale) tranzitorii

A.4. Unii bolnavi cu boala lanţurilor grele alpha

B. Proliferarea necontrolată a unei clone celulare producătoare de proteină M

B.1. Mielom cu plasmocite

B.1.1. Mielom multiplu

B.1.2. Plasmocitom solitar osos sau extramedular

B.1.3. Leucemia cu plasmocite

B.2. Neoplazii plasmocitare cu leziuni cutanate

B.2.1. Mucinoza papulară

B.2.2. Pyoderma gangrenosum

B.3. Macroglobulinemia Waldenström

B.4. Amiloidoza imunoglobulinică: neoplasm plasmocitar producător de lanţuri libere κ sau λ şi, posibil, şi lanţ greu care se încorporează în depozite tisulare de amiloid.

B.5. Boala lanţurilor grele: neoplazii limfoplasmocitare producătoare numai de lanţuri grele γ, α, δ sau μ.

B.6. Leucemia limfatică cronică sau limfomele nehodkiniene: neoplazii ale limfocitelor B care produc, în general, lanţuri grele μ sau δ, ocazional lanţuri γ sau α, plus lanţuri uşoare κ sau λ.

ETIOPATOGENIE

Inducerea neoplaziilor plasmocitare este un proces desfăşurat pe mai multe etape.

Scanned with OKEN Scanner

I. Într-un stadiu incipient, o clonă de limfocite B este stimulată să prolifereze şi să se expansioneze. Această creştere este controlată: după ce clona ajunge la o anumită dimensiune, creşterea se opreşte şi clona rămîne stabilă. Acest stadiu este ilustrat de gammapatia monoclonală esenţială (benignă).

II. Un eveniment mutaţional legat de activarea unei oncogene celulare are drept urmare elaborarea unui produs de oncogenă, o proteină care acţionează ca un factor de creştere producînd expansionarea clonei. Aceasta este cea de-a doua etapă patogenică.

Linia limfocitară B se diferenţiază din celula stem multipotentă limfoidă. Prima celulă identificabilă este limfocitul preB caracterizat prin IgM citoplasmatic. Următoarea celulă este un limfocit B imatur care prezintă Ig de suprafaţă.

Limfocitul B matur conţine mai puţine IgS (imunoglobuline de suprafaţă) şi probabil că acţionează ca limfocit B de memorie. Limfocitele B de memorie pot fi stimulate în contact cu un antigen specific. Ele proliferează şi se diferenţiază în plasmocite secretante de anticorpi.

Neoplaziile plasmocitare îşi au originea în ultimul stadiu al acestui proces de diferenţiere.

Infidelitatea de diferenţiere (prezenţa caracterelor fenotipice de limfocit precoce B, B matur sau T) şi infidelitatea de lineaj (prezentă la 17% din cazurile de mielom pe plasmocitele mielomatoase de antigene mielo-monocitare) denotă o diferenţiere anormală şi sugerează faptul că evenimentul oncogenic a avut loc la nivelul celulei stem pluripotente.

Interleukinele 4, 5 şi 6 (IL-4, IL-5 şi IL-6) care joacă un rol bine definit în proliferarea şi diferenţierea limfocitară acţionează, în mielom, în cadrul unui sistem autocrin sau paracrin de stimulare şi întreţinere a proliferării celulelor plasmocitare.

Factori etiologici predispozanţi

1. Factorul genetic:

- incidenţa crescută la rudele de gradul I ale bolnavilor cu gammapatii monoclonale maligne
- incidenţa crescută a gammapatiilor monoclonale esenţiale în familiile bolnavilor cu mielom sau macroglobulinemie Waldenström
- incidenţa familială crescută a gammapatiilor monoclonale benigne şi maligne
- incidenţa crescută a complexului C4 al antigenelor HLA la bolnavii cu mielom multiplu în comparaţie cu restul populaţiei
- procentul şi incidenţa crescută a mielomului la populaţia de culoare este compatibil cu rolul factorilor genetici în determinarea susceptibilităţii pentru aceste afecţiuni. (ag CW_5 CW_6)

2. Iradierea

După bombardamentele atomice de la Hiroshima şi Nagasaki, supravieţuitorii care au fost iradiaţi cu 50 Rad sau mai mult, la nivelul măduvei, au

Scanned with OKEN Scanner

prezentat o incidenţă crescută a mielomului multiplu, care a apărut după o perioadă medie de latenţă de 20 de ani.

Tot la supravieţuitorii bombardamentelor atomice s-au constatat valori crescute ale imunoglobulinelor şi anomalii cromozomiale ale limfocitelor B care pot reprezenta markerii subclinici ai riscului de dezvoltare a mielomului.

3. Stimularea antigenică continuă

Colecistita, osteomielita, artrita reumatoidă, microsferocitoza ereditară, boala Gaucher au fost invocate ca factori predispozanţi pentru dezvoltarea neoplaziilor plasmocitare. Acest lucru, însă, nu este unanim admis.

4. Studiile epidemiologice au sugerat rolul pesticidelor, coloranţilor, azbestului, produşilor de petrol şi al monoxidului de carbon în etiologia gammapatiilor monoclonale maligne.

5. Anomaliile cromozomiale

Anomaliile cromozomiale în mielomul multiplu nu sînt specifice, dar nici nu sînt întîmplătoare.

Identificarea în ultima vreme a diferitelor protooncogene în zonele frecvent implicate în anomalii ale cromozomilor, a sugerat rolul patogenic al acestor protooncogene activate. De exemplu, în translocaţia 8-14 din mielomul multiplu IgA, este activată protooncogena C-myc. Braţul scurt al cromozomului 1 şi al cromozomului 11, conţin 2 protooncogene: K-ras, respectiv H-ras. Activarea H-ras în mielomul multiplu pare că joacă rol patogenic. Pe perechea cromozomială 11 se pare că există şi o antioncogenă, fapt sugerat de scăderea produsului H-ras în trisomia 11.

Pe braţul lung al cromozomului 7 se află gena care codifică sinteza factorului de rezistenţă multimedicamentoasă: glicoproteina p170. În cazurile de mielom multiplu cu afectarea acestui cromozom (7q-) rezistenţa primară la citostatice este, de regulă, prezentă.

VII.1. MIELOMUL MULTIPLU

Este o afecţiune caracterizată prin proliferarea malignă a plasmocitelor care invadează măduva osoasă, produc leziuni osteolitice şi secretă proteine monoclonale (imunoglobuline întregi sau lanţuri uşoare).

INCIDENŢA

2-3/100.000 locuitori/an (dublu faţă de acum 2-3 decenii). În SUA boala este mai frecventă la populaţia de culoare. Vîrsta incidenţei maxime este de 70 de ani.

Se remarcă o uşoară preponderenţă la sexul masculin.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIE

A. Proliferarea de plasmocite are ca rezultat:

1. Formarea de tumori cu plasmocite

2. Leziuni osteolitice. Plasmocitul secretă IL-1 şi 6-TNF (Tumor Necrosis Factor), substanţe care activează osteoclastul.

3. Infiltraţia difuză a măduvei osoase, care printr-un mecanism necunoscut produce insuficienţă medulară.

4. Prin distrucţia osoasă se eliberează calciu şi, ca urmare, apare hipercalcemia. Repausul la pat accentuează, prin decalcifiere de inactivitate, această hipercalcemie.

B. Celulele proliferante sintetizează proteine monoclonale. Consecinţe:

1. Hipogammaglobulinemie policlonală responsabilă în parte de predispoziţia la infecţii.

Mecanisme posibile ale hipogammaglobulinemiei:

- efect feed-back negativ exercitat de proteina M aflată în concentraţie mare. Nu este o explicaţie suficientă. Există hipogammaglobulinemii şi în prezenţa unor concentraţii mici de proteină M.
- expansionarea clonei anormale care "sufocă" clona normală secretantă de Ig policlonale.
- alterarea funcţională a limfocitului B normal
- existenţa unor inhibitori specifici de creştere
- o populaţie de celule mononucleare "supresoare" care inhibă secreţia de Ig policlonale.

2. Proteinele monoclonale sînt responsabile de o serie de simptome şi anomalii:

a. Creşterea volumului plasmatic cu falsă anemie, hiponatremie.

b. Sindromul de hipervîscozitate

Vîscozitatea unei soluţii proteice depinde de:

- concentraţie
- greutatea moleculară
- configuraţia spaţială a moleculei
- interacţiunea proteină-proteină cu formarea de agregate.

În cazul mielomului multiplu, tipul IgG_3 şi IgA se pot acompania de sindrom de hipervîscozitate.

La realizarea hipervîscozităţii contribuie şi interacţiunea proteină-hematii, cu formarea de "rulouri" (fişicuri) de hematii.

c. Proteinele monoclonale interacţionează şi cu factorii de

Scanned with OKEN Scanner

coagulare, fiind responsabile de scăderea activităţii acestora şi, implicit, de sindromul hemoragipar care poate să apară. Factorii cel mai des interesaţi sînt: I, II, V, VII, VIII (în special) şi X.

d. Interacţiunea proteină-celulă:

- hematii în "fişicuri"
- alterarea funcţiilor leucocitare: chimiotaxie, fagocitoză
- alterarea funcţiilor plachetare: adezivitate, agregare şi eliberare de factori plachetari.

Celulele sînt acoperite cu un "film" de proteină care interferează cu funcţiile lor.

Granulocitopatia contribuie la predispoziţia la infecţii, iar trombocitopatia la realizarea sindromului hemoragipar.

e. Amiloidoza. Frecvenţa maximă în mielomul IgD. Sindromul de tunel carpian este caracteristic.

f. Crioglobulinemie. Unele proteine monoclonale sînt crioprecipitabile. Ele sînt responsabile de unele simptome ca urticaria la frig, sindromul Raynaud.

g. Suferinţa renală.

Eliminarea urinară de lanţuri uşoare (în special cele lambda) produce alterări ale epiteliului tubular fie direct, fie indirect prin eliberarea de enzime lizozomale.

Consecinţe:

- acidoză renală
- alterarea capacităţii de concentraţie
- sindromul TONI-DEBRE-FANCONI al adultului (diabet glico-fosfo-aminoaciduric)

La suferinţa renală contribuie:

- infecţiile urinare
- hipercalcemia
- hiperuricemia
- amiloidoza
- infiltraţia cu plasmocite
- hipervîscozitatea

DATE CLINICE

Boala manifestă poate fi precedată de o perioadă îndelungată asimptomatică de pînă la 20 de ani. Această perioadă se caracterizează prin accelerarea VSH şi prin prezenţa unei proteine monoclonale în ser şi/sau urină.

În 10% din cazuri diagnosticul se stabileşte accidental.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomele iniţiale pot consta în astenie, transpiraţii, infecţii repetate, scădere moderată în greutate.

Mai tîrziu pot apare semne legate de prezenţa leziunilor osoase şi/sau de suferinţă renală.

Durerea este cel mai frecvent simptom, fiind întîlnită la 70% din pacienţi. La început are intensitate moderată şi are un caracter discontinuu, chiar meteodependent. Durerile sînt localizate la nivelul toracelui, coloanei vertebrale şi la nivelul extremităţilor. În decurs de cîteva luni, durerile devin continue. Durerile se pot instala şi brusc, în urma unor fracturi pe os patologic. Uneori apar **artralgiile** care se datorează: depozitelor de amiloid, complexelor imune sau asocierii unei poliartrite cronice evolutive.

Manifestările neurologice

- paraplegie prin prăbuşirea vertebrală sau prin compresiune medulară realizată de ţesutul mielomatos intrarahidian.
- polineuropatie senzitivo-motorie produsă prin:
  - hipervîscozitate
  - amiloidoză
  - manifestări la distanţă: anticorpi anticomponente mielinice, îndeosebi în formele osteosclerotice (22% din polineuropatii) şi în plasmocitoamele solitare.

În Japonia s-a descris un sindrom caracterizat prin: polineuropatie, osteoscleroză, manifestări endocrine şi cutanate la persoane tinere cu mielom.

Uneori, pe prim plan stau **semnele de suferinţă renală**: insuficienţă renală cronică. **Insuficienţa renală acută** este, frecvent, iatrogenă, de exemplu prin precipitarea proteinei M în contact cu substanţa de contrast folosită la efectuarea unei urografii, arteriografii etc.

Sindromul de hipervîscozitate. Apare în mieloamele IgA sau IgG_3. Se caracterizează prin:

- manifestări neurologice:
  - cefalee
  - ameţeli
  - acufene
  - confuzie pînă la comă
  - scotoame
  - convulsii
- manifestări oftalmologice. La fundul de ochi, aspectul este de "fundus paraproteinemicus": dilatări şi îngustări ale venelor retiniene (aspect de "salam legat"), exudate, hemoragii.
- manifestări cardiace: precipitarea unei insuficienţe cardiace prin hipervolemie.

Hipercalcemia clinic manifestă apare la bolnavii cu leziuni osteolitice

Scanned with OKEN Scanner

extinse. Inactivitatea închide cercul vicios: hipercalcemie → vărsături → deshidratare → retenţie de calciu → accentuarea hipercalcemiei. Simptome:

- manifestări din partea SNC asemănătoare celor din sindromul de hipervîscozitate
- polidipsie, poliurie
- greţuri, vărsături
- constipaţie rebelă

Examenul obiectiv

- paloare
- sindrom hemoragipar
- prezenţa de tumori osoase (mai frecvent la nivelul oaselor calotei craniene)
- sensibilitate osoasă (calota craniană, stern, coaste, coloana vertebrală)

Mai rar se poate constata:

- hepatosplenomegalie
- adenopatii
- interesarea pleurei şi a plămînului

BOLI ASOCIATE:

* cancere solide
* leucemii acute. După o evoluţie de 10 ani, riscul leucemiei acute este de 25%. Cauzele sînt reprezentate de agenţii alchilanţi (mutageni) sau leucemia acută face parte din evoluţia naturală a mielomului multiplu.

DATE DE LABORATOR

Sîngele periferic

Anemia este moderată, normocromă şi normocitară.Este realizată prin:

- scăderea producţiei
- hemodiluţie
- insuficienţă renală
- hemoliză

Pe frotiu: hematii în "fişicuri"

VSH este accelerat, în majoritatea cazurilor valorile la 30' fiind de peste 100 mm.

Numărul de leucocite este normal sau scăzut. La 50% din cazuri se poate întîlni o limfocitoză relativă. Prezenţa unei imunogloboline de suprafaţă identică cu proteina monoclonală sugerează faptul că şi limfocitele periferice fac parte din clona malignă. **Rareori** pe frotiu se pot întîlni cîteva plasmocite.

Numărul de trombocite este normal sau scăzut. Mecanismele patogenetice implicate în producerea trombocitopeniei sînt identice celor din anemie.

Scanned with OKEN Scanner

Măduva osoasă

Consistenţa sternului este uneori moale; acul de puncţie pătrunde uşor.

Cel mai adesea măduva este hipercelulară.

Plasmocitoza este variabilă de la caz la caz, fiind cuprinsă între 10-90%.

Plasmocitul mielomatos este o celulă de 15-30 μ, rotundă sau ovală, cu nucleul rotund dispus excentric. Uneori, celula este mai voluminoasă, cu nucleoli sau nuclei multipli. Dispoziţia cromatinei în "spiţă de roată" nu se observă. Citoplasma este bazofilă. Deseori se observă un halou clar perinuclear. Asincronismul de maturaţie nucleo-citoplasmatic este frecvent întîlnit.

Uneori apar plasmocite colorate în roz (în "flacără", "flamme") în mielomul IgA.

Se pot observa în citoplasmă sferule hialine (corpusculii RUSSEL). De asemenea, se pot observa numeroase vacuole care dau celulei aspectul de "mură" (celulele MOTT).

Examenul măduvei sternale poate să nu fie concludent.

La biopsia osteomedulară se pot observa infiltrate nodulare cu plasmocite sau placarde de plasmocite. Se pot identifica următoarele tipuri de infiltraţie plasmocitară:

- infiltrat plasmocitic
- infiltrat plasmoblastic
- infiltrat limfoid

Anomaliile proteinelor serice:

În 1-2% din cazuri, mielomul multiplu este nesecretant. Prin metodele actuale nu se pot pune în evidenţă proteine monoclonale în ser sau urină.

În restul cazurilor, de obicei, se constată hiperproteinemie cu valori pînă la 23 g/dl, în medie 9 g/dl.

Electroforetic se constată mobilitate în zona γ-β. Aspectul omogen, în vîrf, este observat în mielomul IgG. În mielomul IgA, baza graficului de migrare electroforetică a proteinei monoclonale este mai largă datorită tendinţei IgA de a forma polimeri.

În 11% din cazuri, sînt prezente numai lanţuri uşoare (κ sau λ).

Caracteristicile diferitelor tipuri de mieloame

1. Mielomul IgG

- reprezintă aproximativ 52% din cazuri
- scădere marcată a proteinelor policlonale normale, cu infecţii frecvente
- în mielomul IgG3 poate apare sindrom de hipervîscozitate

2. Milelomul IgA

- reprezintă 21% din cazuri
- molecula de IgA are tendinţa de a forma agregate; prin urmare poate apare sindromul de hipervîscozitate

3. Mielomul IgD

- reprezintă 2% din cazuri

Scanned with OKEN Scanner

■ în 90% din cazurile de mielom IgD se secretă lanţuri uşoare lambda; de aici frecvenţa crescută a insuficienţei renale

4. Mielomul BENCE-JONES (cu lanţuri uşoare)

* reprezintă 11% din cazuri
* se secretă numai lanţuri uşoare λ sau κ
* leziuni osoase mari
* hipercalcemie
* suferinţă renală
* răspunsul la tratament deseori este prompt, dar recăderile sînt rapide

5. Mielomul IgE

○ extrem de rar întîlnit
○ cazurile descrise au fost de fapt leucemii cu plasmocite

6. Mielomul IgM

□ se deosebeşte de macroglobulinemia Waldenström prin celularitatea plasmocitară; în macroglobulinemia Waldenström celularitatea este limfocitară şi limfoplasmocitară

7. Mielomul nesecretant

■ se întîlneşte în 1-2% din cazuri
■ în absenţa leziunilor osoase are prognostic bun

Proteinuria BENCE-JONES

Prin termoprecipitare este pusă în evidenţă în 50-60% din cazuri. Dacă se concentrează urina, proteinuria BENCE-JONES poate fi pusă în evidenţă în 80% din cazuri.

Alte anomalii bioumorale

● hiperuricemie în 40-60% din cazuri
● hipercalcemie în 30% din cazuri
● FAS (fosfataza alcalină serică) ¦ normale sau uşor
● fosfatemia ¦ crescute
● alterarea testelor de coagulare (în special timpul de trombină)
● creştera LDH în special în formele cu interesări extramedulare
● 6-2-microglobulina creşte în concordanţă cu volumul tumoral. Creşte şi în insuficienţa renală.

Anomalii cromozomiale

1. Hipoploidia: se asociază frecvent cu prezenţa lanţurilor uşoare şi rezistenţa primară la citostatice.

2. Anomalia 6q-: se corelează cu leziunile osteolitice

3. Anomalia 7q-: se corelează cu rezistenţa primară la tratament

4. Anomalia t(8-14): este mai frecventă în mielomul IgA

Scanned with OKEN Scanner

Anomalii scheletice
În 1% din cazuri: osteoscleroză (pătată sau difuză)
În 20% din cazuri: osteoporoză
În 79% din cazuri: leziuni osteolitice care interesează calota craniană, coastele, sternul, claviculele, omoplaţii, vertebrele, oasele bazinului, epifizele proximale ale femurelor şi humerusurilor.
Dimensiunile leziunilor osteolitice variază de la cîţiva mm pînă la mai mulţi centimetri.
Caracteristic: marginile sînt bine delimitate, **fără** osteogeneză marginală !!!
PLASMOCITOMUL SOLITAR OSOS: leziune osoasă, în general voluminoasă, polilobată.
PLASMOCITOAMELE EXTRAMEDULARE: Cel mai adesea sînt localizate în sfera O.R.L.: rinofaringe, sinusuri, dar practic pot fi localizate în orice teritoriu al organismului: stomac, ganglioni limfatici, meninge rahidian, etc.

LEUCEMIA CU PLASMOCITE

Poate fi primară (în absenţa trecutului mielomatos) sau secundară (în fazele finale de evoluţie ale mielomului multiplu). Uneori, evoluţia leucemiilor cu plasmocite este acută (cu plasmoblaşti), alteori este "cronică" (leucemie cu plasmocite mature).

DIAGNOSTICUL POZITIV

CRITERII DE DIAGNOSTIC
A. CRITERII DECISIVE
A.1. Biopsie: tumoră cu plasmocite
A.2. Plasmocitoză medulară peste 30%
A.3. Ig monoclonală:
- IgG peste 3,5 g/dl

sau
- IgA peste 2,0 g/dl

sau
- eliminare de lanţ uşor peste 1,0 g/24h

B. CRITERII AUXILIARE
a. Plasmocitoză medulară 10-30%
b. Ig monoclonală în cantitate mai mică decît pentru criteriul A.3.
c. Leziuni osteolitice
d. Scăderea Ig normale
- IgG sub 600 mg/dl
- IgA sub 100 mg/dl
- IgM sub 50 mg/dl

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a stabili un diagnosti pozitiv sînt necesare criteriile:

- A.1. + A.3.
- A.2. + A.3.
- A.1. + b,c sau d
- A.2. + b,c sau d
- A.3. + a sau c
- a + b + c
- a + b + d

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

A. Cu boli care evoluează cu gammapatie monoclonală

A.1. Cu gammapatia monoclonală esenţială (benignă, cu semnificaţie necunoscută), pentru care pledează:

- O nivelul Ig monoclonale este sub 3 g% şi este constant în timp
- O plasmocitoză medulară sub 10%
- O fără leziuni osteolitice
- O Ig policlonale normale: în limite fiziologice

A.2. Cu gammapatia monoclonală esenţială simptomatică, în caz de:

a. autoanticorpi

- Boală von Willebrand cîştigată
- anticorpi antieritrocitari
- criofibrinogenemie
- anticorpi antitrombină
- anticorpi antiinsulinici
- anticorpi antireceptori acetilcolinergici

b. Neuropatii

c. Boli renale

A.3. Cu gammapatiile monoclonale secundare

a. Boli diverse care se pot asocia cu gammapatii monoclonale:

- colagenoze
- boli cutanate: * pyoderma gangrenosum
  * mucinoza papulară
  * psoriazis
- boli endocrine: * hiperparatiroidism
- boala GAUCHER
- boli hepatice: * hepatita cronică
  * ciroza
- boli infecţioase: * TBC
  * SIDA
  * endocardita bacteriană
  * infecţiile cu virus citomegalic
  * infecţiile cu Corynebacterium

Scanned with OKEN Scanner

b. Neoplazii non-B:
- ☐ cancere solide
- ☐ boli mieloproliferative acute sau cronice
- ☐ LLC cu celule T
- ☐ sindromul SEZARY

c. Imunoglobuline miniclonale, oligoclonale sau monoclonale tranzitorii

d. Neoplazii B
- ■ LLC cu celule B
- ■ limfome nehodgkiniene

B. Boli asociate cu plasmocitoză:
- ● TBC
- ● sifilis
- ● cancere metastatice
- ● boli de colagen
- ● reacţii la medicamente

C. Cu bolile asociate cu leziuni osteolitice:
- ■ metastazele osoase (leziunile osteolitice sînt înconjurate cu o reacţie osteoblastică)
- ■ hiperparatiroidism

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Mielomul multiplu are un prognostic infaust. Durata medie de supravieţuire este de 3-4 ani, însă s-au descris şi cazuri cu supravieţuire de peste 15 ani. Decesul survine prin complicaţii infecţioase, hemoragice sau prin insuficienţă renală. Uneori, asistăm la scăderea proteinei monoclonale cu agravarea concomitentă a bolii. Această dediferenţiere (scăpare fenotipică) se acompaniază de creşterea LDH, agravarea leziunilor osteolitice accentuarea plasmocitozei medulare şi, frecvent, interesarea unor teritorii extramedulare: ficat, splină, limfoganglioni, plămîni, pleură. Faza acută a bolii este caracterizată prin accentuarea pancitopeniei, a leziunilor osoase; la punctia sternală se constată un infiltrat masiv cu plasmocite.

Mai rar, accentuarea pancitopeniei corespunde cu o măduvă bogată, cu modificări displazice accentuate şi plasmocitoză medulară moderată. Acest sindrom mielodisplazic secundar poate preceda leucemia acută.

Leucemia cu plasmocite poate să apară pe parcursul evoluţiei bolii. Se acompaniază de agravarea bolii.

Factori de prognostic

În afară de volumul tumoral şi de funcţia renală care stau la baza stadializării lui DURIE şi SALMON, au valoare prognostică următorii factori:

Scanned with OKEN Scanner

1. Tipul imunologic

În ordinea prognosticului (spre defavorabil)

- Bence-Jones κ
- IgG
- IgA
- Bence-Jones λ
- IgD (mielomul IgD are prognosticul cel mai defavorabil)

2. Tipul celular

În ordinea prognosticului:

plasmocitic < limfocitic < plasmoblastic

3. Index mitotic peste 2,5% (cu timidină tritiată)

4. β-2-microglobulina

5. LDH

6. Hipoploidia ADN

7. Concentraţia scăzută de ARN

8. Antigenul CALLA (+): prognostic mai favorabil

9. Răspunsul in vitro la citostatice

Stadializarea mielomului multiplu (SALMON, DURIE)

STADIUL I

- numărul de celule tumorale= 0,6 x $10^{12}/m^2$ =0,6 Kg/m^2 celule mielomatoase
- Hb > 10 g%
- Ca < 12 mg%
- IgG < 5 g%
- IgA < 3 g%
- proteina Bence-Jones < 4 g/24 h
- fără leziuni osteolitice, osteoporoză sau cu o leziune osteolitică

STADIUL III

- numărul de celule tumorale = 1,2 x $10^{12}/m^2$ = 1,2 Kg/m^2 celule mielomatoase
- Hb < 8,5 g%
- Ca > 12 mg%
- IgG > 7 g%
- IgA > 5 g%
- proteina Bence-Jones > 12 g/24 h
- leziuni osteolitice multiple şi/sau fracturi

STADIUL II

- este intermediar stadiilor I şi III
- numărul de celule tumorale = 0,6-1,2 x $10^{12}/m^2$ = 0,6-1,2 Kg/m^2 celule

Scanned with OKEN Scanner

Pentru încadrare în stadiul III este suficientă prezenţa unui singur parametru dintre cei menţionaţi. Stadiile se subclasifică în funcţie de gradul de afectare renală în A = fără insuficienţă renală (creatinină < 2 mg/dl) şi B = cu insuficienţă renală (creatinină > 2 mg/dl).

TRATAMENT

Cazurile asimptomatice cu volum tumoral mic ("mielom indolent") se ţin sub observaţie. Se intervine terapeutic dacă boala progresează.

Măsurile terapeutice cu caracter general vizează:

- evitarea eforturilor fizice mari
- mobilizare în funcţie de toleranţă, pentru evitarea hipercalcemiei
- antialgice:
  - aspirina
  - antiinflamatoare nesteroidiene
  - antialgice majore la nevoie
- în cazul unor zone osoase foarte dureroase, ca şi în cazul leziunilor osteolitice mari şi cu iminenţă de fractură se practică iradierea locală
- tratament remineralizant:
  - * vitamina E
  - * fluorura de sodiu
  - * anabolizante

  fără rezultate

  * calcitonina, cu rezultate favorabile, influenţează favorabil şi durerile

Tratamentul hipercalcemiei:

- hidratare
- saliuretice
- corticoizi în doze mari
- citostatice: * Mitramicina
- Calcitonina

Tratamentul hiperuricemiei:

- Allopurinol: 300 mg/zi

Tratamentul sindromului de hipervîsozitate:

- plasmafereză

Tratamentul insuficienţei renale cronice:

- asigurarea unei diureze corespunzătoare
- combaterea hipercalcemiei, hiperuricemiei şi a infecţiilor urinare
- combaterea sindromului de hipervîscozitate
- în caz de eşec, dializa
- tratamentul antiproliferativ

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul insuficienţei renale acute:

- ○ hidratare
- ○ alcalinizare
- ○ forţarea diurezei
- ○ plasmafereză
- ○ în caz de eşec, dializă

Tratamentul paraparezei prin tumoră intrarahidiană:

- □ decompresiune chirurgicală: laminectomie

Tratamentul citostatic

* **Melfalan (Alkeran)**

- ● continuu: atac: 10 mg/zi timp de 7 zile
  întreţinere: 1-3 mg/zi
- ■ intermitent: 10 mg/m^2/zi x 4 zile la 4-6 săptămîni,
  asociat cu: Prednison 1 mg/kgcorp/zi

* **Ciclofosfamida**

Nu prezintă rezistenţă încrucişată cu MELFALAN-ul

Administrare:

- ● continuu: atac: 2-4 mg/Kg/zi timp de o lună
  întreţinere: 1-2 mg/Kg/zi
- ■ intermitent: 1g/m^2 x 1/4-6 săptămîni interval
  sau
  250 mg/m^2 x 4/4-6 săptămîni interval

Alte medicamente:

* **BCNU** în scheme de polichimioterapie

* **Doxorubicin, Epirubicin** în scheme de polichimioterapie

* **Vincristin** în scheme de polichimioterapie

Studiile comparative au arătat că nu există nici un avantaj al schemelor de polichimioterapie comparativ cu tratamentul cu Melfalan asociat cu Prednison. Melfalanul acţionează asupra celulelor clonogene care proliferează intens. Citostaticele dependente de fază acţionează pe celulele mai diferenţiate cu rata de proliferare mai scăzută.

Indicaţiile tratamentului agresiv:

* volum tumoral mare, cu complicaţii sau iminenţă de complicaţii prin aceasta: anemie, hipercalcemie, hiperproteinemie.

* tratamentul de linia 2 se aplică în cazurile rezistente la Melfalan + Prednison sau în caz de reşute după tratamentul cu Melfalan + Prednison.

SCHEME DE TRATAMENT:

1. VMCP:

- Vincristin 1 mg/m^2 ziua 1
- Melfalan 2-5 mg/m^2 ziua 2-5
- Ciclofosfamidă 100 mg/m^2 ziua 2-5
- Prednison 60 mg/m^2 ziua 2-5

Scanned with OKEN Scanner

Schema se repetă la 4-6 săptămîni.

2. VBAP:
- Vincristin 1 mg/m^2 ziua 1
- Doxorubicin 30 mg/m^2 ziua 1
- BCNU 30 mg/m^2 i.v. ziua 1
- Prednison 100 mg/m^2 ziua 1-5

Schema se repetă la 4 săptămîni.

Alternînd schemele 1 şi 2 se obţin rezultate favorabile.

Alte scheme de tratament a reşutelor şi a formelor rezistente:

3. VAD:
- Vincristin 0,4 mg/zi
- Doxorubicin 9 mg/m^2/zi în perfuzii continue de 4 zile
- Dexametazon 40 mg/zi timp de 4 zile în zilele 1, 9 şi 17 ale ciclului

4. Doze mari de Melfalan: 140 mg/m^2 cu sau fără iradiere corporeală totală de 850 Rad în 5 fracţiuni la 12 ore combinată cu autotransplant dacă plasmocitele din măduva osoasă sînt sub 30%.

Alternative pentru autografă: factori de creştere şi/sau celule stem autologe.

ALTE TRATAMENTE:

1. Transplantul allogenic: mortalitate crescută prin G.V.H.D. (Graft Versus Host Disease; reacţie grefă contra gazdă) frecvent la persoanele în vîrstă. Totuşi 50% remisiune completă.

În perspectivă: VBMCP + Ifn (interferon)
- creşte procentul remisiunilor iniţiale
- după Ifn se notează o creştere a Ig policlonale normale.

2. Autografa de măduvă osoasă sau celule stem circulante: rezultate promiţătoare.

3. Iradierea hemicorporeală secvenţială: iniţial se iradiază jumătatea superioară apoi jumătatea inferioară cu o doză totală de 750 Rad. Nu este superioară chimioterapiei.

Definiţia răspunsului la tratament:
- reducerea cu 75% a proteinei monoclonale
- reducerea proteinuriei Bence-Jones la valori sub 10% din valorile iniţiale

Scanned with OKEN Scanner

VI.2. MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM

Macroglobulinemia înseamnă creşterea concentraţiei serice de IgM. Termenul se foloseşte pentru desemnarea macroglobulinemiilor monoclonale. Folosirea acestui termen pentru hiperimunoglobulinemiile M policlonale este o sursă de eroare.

IgM monoclonale apar în următoarele situaţii:

1. Boli benigne:
   - a. Macroglobulinemia esenţială
   - b. Sindromul cronic al aglutininelor la rece.
2. Neoplazii limfoplasmocitare:
   - a. Macroglobulinemia Waldenström
   - b. Mielomul IgM
   - c. Plasmocitom solitar secretant de IgM.
3. Alte neoplazii ale limfocitului B:
   - a. LLC (leucemia limfatică cronică)
   - b. Limfome nehodkiniene
   - c. LPLC (leucemia prolimfocitară).

ETIOPATOGENIE

Vezi etiopatogenia gammapatiilor monoclonale.

DATE CLINICE

Frecvenţa maximă la 60-70 de ani. În numai 3% din cazuri boala apare sub vîrsta de 40 de ani.

Simptome

- astenie, scădere în greutate
- manifestări hemoragice:
  - epistaxis
  - hemoragii digestive
  - purpură
- hipersensibilitate la frig, urticarie la frig, sindrom Raynaud (la cei cu crioglobulinemie)
- rar, boala debutează prin sindrom de hipervîscozitate
- polineuropatie senzitivo-motorie, predominant senzitivă:
  * poate precede diagnosticul de MW (macroglobulinemie Waldenström) cu ani de zile

Scanned with OKEN Scanner

* la unii bolnavi s-au pus în evidenţă anticorpi anticomponentă mielinică

- apariţia de leziuni focale de demielinizare asemănătoare leucoencefalopatiei progresive multifocale. Mecanism: creşterea permeabilităţii vasculare permite IgM să difuzeze în ţesutul cerebral; ca urmare apare o infiltraţie inflamatorie celulară şi fagocitoza secundară a complexelor imune. În aceste leziuni se pot întîlni şi infiltrate limfoplasmocitare caracteristice.
- Suferinţa renală:
  - suferinţa tubulară, spre deosebire de MM (mielomul multiplu), este mai rară, deoarece:
    - în 10-30% din cazuri se elimină lanţuri uşoare (care în 75% din cazuri sînt de tip κ)
    - hipercalcemia se întîlneşte mai rar
  - leziunile glomerulare sînt mai importante: depozite de IgM pe faţa endotelială a membranei bazale glomerulare, care pot oblitera capilarele glomerulare
  - amiloidoza renală - rară
  - infiltrat limfoplasmocitar frecvent întîlnit.
- Sindromul de hipervîscozitate:
  - vîscozitatea serului este crescută în toate cazurile, însă ea se manifestă clinic doar în 20% din cazuri
  - greutatea moleculară mare, configuraţia spaţială şi prezenţa IgM ca pentamer, fac ca sindromul de hipervîscozitate să fie cel mai frecvent întîlnit în MW
  - manifestări clinice:
    1. cerebrale
    2. retiniene
    3. sindromul hemoragipar: purpură peteşială, echimoze, epistaxis, menometroragii, hemoragii digestive. **Mecanism de producere:**
    - anomalii funcţionale plachetare ca rezultat al acoperirii trombocitului cu IgM
    - interacţiunea IgM cu factorii coagulării (inhibiţia agregării monomerilor de fibrină, a factorilor V, VII, VIII ai coagulării)
    4. hipervolemia: prin distensia vasculară şi creşterea rezistenţei vasculare poate apare insuficienţa cardiacă.

Examenul obiectiv:

- adenopatii
- hepatosplenomegalie
- sindrom hemoragipar
- manifestări neurologice

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

Anemie normocromă normocitară în 80% din cazuri. Mecanisme:

- hemodiluţie
- scăderea producţiei
- hemoliza
- sîngerări

Hematiile sînt dispuse în "fişicuri".

Numărul de leucocite: normal; uneori - leucopenie sau leucocitoză cu limfocitoză sau limfoplasmocitoză.

Trombocitopenie - în 50% din cazuri.

Măduva osoasă:

- ☐ din cauza hipervîscozităţii, deseori puncţia sternală este albă.
- ☐ celularitatea este compusă din: limfocite, elemente de tranziţie (limfoplasmocite) şi plasmocite.
- ☐ deseori: eozinofilie şi bazofilie
- ☐ uneori se constată prezenţa de material PAS(+) în limfocite, interstiţiu, celulele endoteliale
- ☐ în cazurile în care infiltraţia limfoplasmocitară este masivă, apare insuficienţa medulară.

Anomalii proteice:

- O hiperproteinemie
- O hiper IgM
- O în 75% din cazuri - lanţuri uşoare κ
- O cînd cantitatea de IgM depăşeşte 3 g% apar simptomele clinice
- O la ultracentrifugare: constanta de sedimentare a IgM este de 19S, uneori 7S
- O testul SIA este pozitiv. Cînd mobilitatea electroforetică este de tip β testul este negativ
- O în 15% din cazuri, IgM au proprietăţi de crioglobulină. În aceste cazuri, simptomele apar cînd crioglobulinele precipită la peste 22° C şi cînd concentraţia lor este de peste 3 g%
- O uneori, IgM au proprietăţi de piroglobulină
- O unele IgM sînt activitate anti-IgG
- O uneori, alături de IgM se găsesc lanţuri grele γ, IgA sau IgG
- O IgM pot determina falsă pozitivare a reacţiilor serologice utilizate în diagnosticul sifilisului. Testul latex, reacţia Waaler-Rose sînt fals pozitive. Uneori - asociere cu poliartrită cronică evolutivă. Leziunile osteolitice şi hipercalcemia sînt rar întîlnite. Frecventă este, însă, osteoporoza.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe:

* organomegalii
* celularitatea limfoplasmocitară (a măduvei osoase, a limfoganglionului, a splinei)
* IgM monoclonală

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face cu:

1. Mielomul IgM
2. Macroglobulinemiile secundare din:
   - LLC (leucemia limfatică cronică)
   - LNH (limfoamele nehodgkiniene)
   - LPLC (leucemia prolimfocitară cronică)

Diagnosticul diferenţial în aceste cazuri este citologic.

TRATAMENT

Scopuri:

1. Inhibiţia proliferării celulare
2. Combaterea hipervîscozităţii

În cazurile incipiente, lent progresive, asimptomatice atitudinea se reduce la supraveghere.

Indicaţiile majore pentru iniţierea tratamentului sînt:

- sindrom de hipervîscozitate
- anemia
- sindromul hemoragipar
- hepatosplenomegalia şi adenopatiile importante.

Cel mai utilizat medicament este **Clorambucilul:**

- 6-8 mg/zi timp de 2-4 săptămîni, apoi
- 2-6 mg/zi întreţinere

Se preferă tratamentul continuu cu adaptarea dozelor în funcţie de situaţia hematologică.

Alternativa pentru tratamentul cu Clorambucil o reprezintă Ciclofosfamida în doză de 50-150 mg/zi.

În cazul citopeniilor: **Prednison.**

În cazul rezistenţei la tratamentul cu Clorambucil şi Ciclofosfamidă: curele COP sau CHOP.

Scanned with OKEN Scanner

Plasmafereza. Reducerea concentraţiei macroglobulinei cu 10-15% reduce vîscozitatea cu 50-100%. Uneori este necesară schimbarea a 1/2 din volumul plasmatic. Vîscozitatea trebuie menţinută la valori de 2-3 (faţă de 1, a apei).

PROGNOSTIC

Supravieţuirea celor care răspund favorabil la tratament este în medie de 4 ani. La cei care nu răspund favorabil la tratament, supravieţuirea medie este de doar 2 ani.

Uneori supravieţuirea poate fi de lungă durată, de pînă la 10 ani.

VI.3. BOALA LANŢURILOR GRELE

DEFINIŢIE: Producţie excesivă de lanţuri grele incomplete aparţinînd uneia din clasele sau subclasele de imunoglobuline şi absenţa lanţurilor uşoare.

Primul caz a fost descris în 1964 de FRANKLIN.

Cele mai frecvente sînt: α apoi γ şi μ.

VI.3.1. BOALA LANŢURILOR GRELE GAMMA (boala fragmentului Fc.)

- Frecvent asociată cu boli autoimune şi infecţii cronice
- În stadii avansate poate lua alura unui limfom malign.

DATE CLINICE

Vîrsta incidenţei maxime: 50-70 de ani.

Debut: astenie, febră, paloare.

Examen obiectiv

- adenopatii
- hepatosplenomegalie
- interesarea inelului limfatic al lui WALDEYER
- eritemul şi edemul luetei sînt aproape patognomonice
- predispoziţie la infecţii; aceasta reprezintă o cauză majoră de deces.

DATE DE LABORATOR

- anemie
- în tabloul sanguin periferic:
  * limfocite atipice şi plasmocite

Scanned with OKEN Scanner

* în stadiul final: aspect de leucemie cu plasmocite.

- leucopenie la 2/3 din cazuri
- trombocitopenie la 50% din cazuri

Măduva osoasă:

* cel mai adesea - infiltraţie limfoplasmocitară.

- în ficat, splină, limfoganglioni: limfoplasmocite. Uneori: celule histiocitare mari; în acestă situaţie se impune diagnosticul diferenţial cu limfomul Hodgkin.

Anomaliile proteinelor serice:

● proteină cu mobilitate electroforetică γ-б. Această proteină precipită cu serul anti-γ, nu precipită cu serul anti-fragment Fab şi lanţ uşor. Greutatea sa moleculară este de 45.000-80.000 δ. La ultracentrifugare, constanta de sedimentare este de 3,5-4S (Svedberg). Subtipuri, în ordinea frecvenţei: γ-1, γ-3, γ-2, γ-4.

● concentraţia proteinelor serice este normală.

TRATAMENT

■ iradierea nazofaringelui are un efect prompt, dar de scurtă durată
■ monochimioterapia, cu rare excepţii, este ineficace
■ rezultate promiţătoare s-au obţinut prin polichimioterapie

Supravieţuire: de la cîteva luni, la cîţiva ani (5 ani).

VI.3.2. BOALA LANŢURILOR GRELE ALPHA (limfomul mediteranean)

Afectează predominant vîrstele tinere.

ETIOPATOGENIE

Incidenţa maximă a bolii într-o zonă cu frecvente infecţii intestinale, sugerează rolul factorului infecţios în etiopatogenia bolii. Investigaţiile bacteriologice şi virusologice efectuate au fost, însă, negative, dar uneori s-a observat reversibilitatea bolii după tratamentul cu antibiotice.

DATE CLINICE

Sînt interesate teritoriile de producţie a IgAsecretor:

○ intestinul
○ mai rar, căile respiratorii

Caracterele formei "abdominale":

● Vîrstă tînără (20-30 ani)

Scanned with OKEN Scanner

* Dureri abdominale, sindrom de malabsorbţie
* Mase ganglionare abdominale
* Adenopatiile superficiale, hepatomegalia şi splenomegalia sînt absente.

DATE DE LABORATOR

- hemograma şi medulograma, de obicei, sînt normale
- lanţul greu α:
  - fragmentul Fc al lanţului greu α
  - greutate moleculară = 10.000-55.000 δ
  - are tendinţa de polimerizare
  - electroforetic: migrează în banda largă β-α_2
  - excreţie urinară: redusă
  - se poate pune în evidenţă şi în sucul jejunal.
- histopatologie: infiltraţia limfoplasmocitară a laminei proprii, cu atrofia vilozităţilor intestinale.

EVOLUŢIE

- 15%: evoluţie benignă. Celularitate limfoplasmocitară.
- 85%: evoluţie malignă. Celularitate plasmoblastică.

TRATAMENT

- ☐ radioterapie
- ☐ Ciclofosfamida
- ☐ Polichimioterapie (CHOP)

¦ rezultate bune

- ☐ uneori, se obţin rezultate bune după tratamentul cu antibiotice.

VI.3.3. BOALA LANŢURILOR GRELE MIU

Cea mai rară formă.

Majoritatea bolnavilor prezintă o LLC sau LNH (limfom nehodgkinian).

Hepatosplenomegalia, adenopatiile profunde; adenopatiile superficiale sînt puţin exprimate.

Uneori, se poate constata existenţa amiloidozei şi a fracturilor patologice.

Sindromul de "tunel carpian" este aproape patognomonic.

DATE DE LABORATOR

- tablou de LLC + plasmocite medulare cu vacuolizări citoplasmatice.
- proteina anormală precipită cu serul anti-lanţ greu μ şi nu precipită cu

Scanned with OKEN Scanner

serul anti-lanţ uşor. Nu se elimină urinar decît foarte rar.

- unii bolnavi prezintă proteinurie Bence-Jones (de obicei κ).

TRATAMENT

Este cel al afecţiunii de bază.

Bibliografie selectivă

1. Babior B. M., Stossel T. P.: Hematology. A pathophisiological approach. Ed. Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990
2. Brain M. C., Carbone O. P.: Current therapy in hematology-oncology. B. C. Decker Inc. Philadelphia, 1988
3. Bladé J., Rozman C., Cervantes F., Reverter J.-C., and Monsterat E.: A new prognostic system for multiple myeloma based on easily avaiable parameters. British J. of Hematol. 72: 507-511, 1989
4. Bussi D. H., Prichard R. W., and Cooper M. R.: Plasma cell dyscrasias. Hematol/Oncol Clinics in North America 2: 603-615, 1988
5. Greipp P. R.: Advances in the diagnosis and management of myeloma. Sem. in Hematol. 29/suppl 2/: 24-45, 1992
6. Kyle R. A. and Lust J. A.: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Sem. in Hematol. 26/3/: 176-200, 1989
7. Radl J., van Camp B.: Monoclonal gammapathies II Clinical significance and basic mecanisms. Eurage, Rijswijk, 1989
8. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New York, 1990

Scanned with OKEN Scanner

VII. ANEMIILE

Anemiile sînt afecţiuni caracterizate prin scăderea hemoglobinei circulante totale. În practică se utilizează valoarea hemoglobinei dintr-un eşantion de sînge. În acest sens anemia poate fi definită ca: scăderea Hb la sub 13g/dl la bărbaţi, sub 12g/dl la femei şi la sub 11g/dl la vîrstnici.

Hemoglobina se exprimă în concentraţie. Ea este deci dependentă de volumul plasmatic. O scădere a concentraţiei hemoglobinei pote fi rezultatul unei anemii veritabile sau a unei false anemii prin hemodiluţie. Numărul de hematii şi valoarea hematocritului nu figurează în definiţia anemiei. Este adevărat că în majoritatea covîrşitoare a anemiilor asistăm la scăderea atît a hemoglobinei cît şi a numărului de hematii, însă aceasta nu este regulă. Deseori concentraţia hemoglobinei este mult scăzută pe lîngă un număr normal de hematii. Acest lucru se întîmplă în talasemii, în anemiile feriprive şi în alte situaţii. Din punct de vedere biologic însă, contează tocmai capacitatea de transport a oxigenului, care este determinată de concentraţia de Hb şi nu de numărul de hematii.

Anemia este o noţiune cuprinzătoare. Există multe anemii, care se deosebesc prin patogenia, morfologia şi tratamentul lor. Anemia nu este un diagnostic, nu este boală propriu-zisă ci consecinţa unor afecţiuni, modul de manifestare a unor afecţiuni. De aici reiese că anemia este întotdeauna secundară. Împărţirea anemiilor în primare şi secundare este depăşită. Nu ne putem mulţumi cu diagnosticul de anemie. Trebuie recunoscută şi boala cauzală fiindcă numai astfel tratamentul poate fi fundamentat ştiinţific.

Este important de cunoscut faptul că nu în toate afecţiunile cauzatoare de anemie întîlnim obligator şi anemie. De exemplu deficitul de fier este o boală a întregului organism în care anemia apare într-un stadiu avansat, deci nu reprezintă un simptom obişnuit de boală. Deficitul de fier fără anemie este de 4 ori mai frecvent întîlnit decît cel asociat cu anemie. Dacă acest lucru nu se ia în considerare noi nu recunoaştem starea de deficit şi implicit nici nu tratăm bolnavul.

În anemia Addison-Biermer (anemia pernicioasă), care după cum se ştie este o boală a întregului organism, unele simptome (digestive, neurologice) pot preceda cu ani de zile apariţia anemiei.

În anemiile hemolitice (mai corect spus în bolile hemolitice) măduva poate compensa - în limite relativ largi - reducerea duratei de viaţă a hematiilor. În aceste situaţii nu apare anemia. Deci în bolile hemolitice anemia nu este obligatorie.

FIZIOPATOLOGIA ANEMIEI

Dacă scade Hb, se reduce capacitatea de transport a oxigenului, la ţesuturi ajunge mai puţin oxigen şi apare hipoxia tisulară.

Necesităţile în oxigen variază de la celulă la celulă, deci efectul hipoxiei este

Scanned with OKEN Scanner

resimţit de celulele cu consum ridicat de oxigen: celulele nervoase şi musculare (SNC, miocard, musculatura scheletului) consecinţa fiind scăderea capacităţii funcţionale.

Adaptarea organismului la anemie

Scăderea capacităţii de transport a oxigenului declanşează o serie de mecanisme de compensare prin care creşte eficienţa funcţiei de transport a oxigenului.

1. Hb cedează o cantitate mai mare de oxigen ţesuturilor decît în condiţii normale. Acest fapt se datorează creşterii concentraţiei de 2,3 difosfoglicerat care, legat de Hb scade afinitatea acesteia faţă de oxigen. Curba de disociere a oxiHb se deplasează spre dreapta. Ţesuturile primesc proporţional o cantitate mai crescută de oxigen. De exemplu în cazul unei concentraţii de Hb de 5g/dl creşterea 2,3 difosfogliceratului realizează o eliberare de oxigen spre ţesuturi, corespunzătoare unui nivel de 9g/dl Hb.

2. Accelerarea circulaţiei (circulaţie hiperkinetică), creştera volumului pe minut: creşte volumul sistolic şi în măsură mai mică frecvenţa cardiacă.

3. Creşterea volumului plasmatic în vederea compensării volumului sangvin.

4. Redistribuirea sîngelui în organism. O cantitate relativ mai crescută de sînge va fi dirijată spre organele cu necesităţi crescute de oxigen (creier, miocard, muşchi scheletici) şi mai puţin în organele cu necesităţi scăzute de oxigen (ţesut conjunctiv).

Mecanismele de adaptare - exceptînd anemiile severe - asigură o oxigenare adecvată în condiţii de repaus; la efort creşte necesarul de oxigen şi în consecinţă apar simptomele anemiei.

MECANISME DE PRODUCERE

CLASIFICARE ETIOPATOGENETICĂ

1. Prin pierdere de sînge (acută sau cronică).

2. Distrugerea crescută a hematiilor (hemoliză) de cauză:

- corpusculară (eritrocitare):
  - congenitale
  - cîştigate
- extracorpusculare (extraeritrocitare)
  - imune
  - neimune

3. Prin producţia insuficientă de hematii:

3.1. Prin deficit nutriţional de:

- fier
- vitamina B 12

Scanned with OKEN Scanner

- acid folic
- acid ascorbic

3.2. Prin reducerea precursorilor eritroizi în:

- aplazia medulară
- infiltraţia măduvei osoase:
  - leucemie
  - carcinoame
  - mielom multiplu
  - limfome maligne
  - mielofibroză

3.3. Prin eritropoieză ineficientă: eritropoieză aparent activă care nu poate asigura un număr adecvat de hematii circulante ("avort intramedular")

- anemia din bolile cronice
- insuficienţe endocrine: tiroidiană, hipofizară
- insuficienţă renală
- SMD
- talasemii

În unele cazuri mecanismele patogenetice se intrică în producerea anemiei. Exemple:

- în talasemii: hemoliză + hematopoieză ineficientă
- in mielofibroză: reducerea precursorilor eritroizi + hematopoieză ineficientă + hemodiluţie
- în cancerele diseminate: pierderea de sînge + infiltraţia măduvei osoase + anemia bolilor cronice

CLINICA ANEMIILOR

Severitatea simptomelor generate de anemie ţine de:

1. Severitatea anemiei

2. Ritmul instalării anemiei. Anemia instalată progresiv este mai bine tolerată decît cea instalată rapid.

3. Vîrsta şi statusul cardiovascular

4. Capacitatea de transport a oxigenului. Exemplu: Hb S asigură o mai bună oxigenare a ţesuturilor decît Hb A; de aceea, în siclemie, scăderea Hb este mai bine tolerată de organism.

Simptome

- astenie
- dispnee

Scanned with OKEN Scanner

- palpitaţii
- zgomote auriculare
- tulburări de vedere
- angină
- edeme

Istoricul bolii

Trebuie să ne reţină atenţia următoarele elemente:

1. **Hemogramele anterioare**, pentru comparaţie cu cele actuale
2. **Durata simptomelor:** vechi sau actuale (recente)
3. **Antecedente heredocolaterale:**
   - anemiile hemolitice congenitale
   - teleangiectazia familială (boala Rendu - Osler)
   - polipoza familială (sindrom Peutz - Jegers)
   - anemia Biermer
4. **Intervenţii chirurgicale:**
   - gastrectomie
   - enterectomie
5. **Medicamente producătoare de:**
   * hemoragii (antireumatice)
   * hemoliză (penicilină, chinidină, etc.)
   * aplazie medulară (cloramfenicol)
   * medicamente care interferează cu absorbţia sau metabolismul unor factori de nutriţie: acidul folic (antiepileptice)
6. **Expunerea la substanţe chimice.** Există substanţe toxice producătoare de:
   - hemoliză
   - aplazie
7. **Simptome abdominale:**
   - splenomegalie
   - hemoragii digestive
   - sindrom de malabsorbţie
   - cancere digestive
8. **Simptome urinare:**
   - insuficienţă renală
   - urini roşii: în hemoliză
9. **Semne ce ţin de sfera genitală şi patologia obstetricală**
10. **Sîngerările:**
    - gastrointestinale
    - epistaxis
11. **Obiceiurile alimentare**

Scanned with OKEN Scanner

12. Simptomele de la nivelul cavităţii bucale:

- ● glosodinii
- ● disfagii
- ● ulceraţii
- ● ragade

13. Simptome neurologice:

- ■ parestezii
- ■ scăderea forţei musculare
- ■ mieloză funiculară

14. Durerile osoase

Examenul obiectiv

Ne interesează următoarele aspecte:

1. Grupul rasial

- ○ anemia Biermer - frecventă la nordici
- ○ siclemia - frecventă la negrii
- ○ talasemiile - frecvente în bazinul mediteranean

2. Tegumentele şi mucoasele pot prezenta la examenul obiectiv:

- ☐ paloare
- ☐ icter
- ☐ hemoragii cutanate, mucoase
- ☐ glosită
- ☐ ulcere gambiere
- ☐ teleangiectazii
- ☐ pete pigmentare (sindromul Peutz-Jegers)
- ☐ semne de hipersensibilitate la frig (sindrom Raynaud)

3. Modificări de fanere (unghii, păr)

4. Aparatul cardiovascular poate prezenta în cadrul anemiilor:

- - sufluri
- - tahicardie
- - insuficienţă cardiacă

5. Examenul obiectiv al abdomenului:

- * ascită
- * palparea unor formaţiuni tumorale
- * splina
- * ficatul
- * zone sensibile la nivelul abdomenului

6. Ganglionii limfatici (anemia poate fi consecinţa unei LLC)

7. Tuşeul rectal poate releva:

- ○ hemoragii
- ○ tumoră la nivelul rectului

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

A. OBLIGATORII

1. Numărătoarea elementelor figurate. Pentru fidelitatea informaţiei este bine ca numărătoarea să se facă automatizat.

2. Concentraţia Hb şi hematocritul

3. Determinarea:

VEM = volumul eritrocitar mediu
HEM = hemoglobina eritrocitară medie
CHEM = concentraţia medie a hemoglobinei eritrocitare

$$VEM = \frac{Hematocrit}{Nr.hematii(mil.)} \times 10 \quad V.N. = 77-93\,fl\,(f = femto)$$

$$HEM = \frac{Hemoglobina}{Nr.hematii(mil.)} \times 10 \quad V.N. = 30-32\,pg\,(p = pico)$$

$$CMHE = \frac{Hemoglobina}{Hematocrit} \times 100 \quad V.N. = 32-34\,g\%$$

Cîteva exemple care relevă utilitatea acestor determinări:

a. În anemia hipocromă microcitară, numărul hematiilor este relativ crescut în comparaţie cu concentraţia de Hb din sînge. Prin urmare, aceşti parametrii vor fi modificaţi astfel:

- VEM scăzut
- HEM scăzut
- CMHE uşor scăzut

Hematiile sînt palide.

b. În anemia macrocitară, numărul de hematii este relativ scăzut în comparaţie cu nivelul Hb. Prin urmare, aceşti parametrii vor fi modificaţi astfel:

- VEM crescut
- HEM crescut
- CMHE moderat crescut

c. În anemiile normocrome, normocitare, aceşti parametrii se înscriu în limite normale.

4. Examenul frotiului periferic. Vom urmări:

- aspectul hematiilor: forma, dimensiunile, încărcarea cu hemoglobină
- prezenţa de eritroblaşti
- prezenţa de blaşti

5. Reticulociţii

- numărul absolut de reticulociţi se calculează după formula:

reticulociţii ‰ x nr. de hematii (mil) x 1000

Scanned with OKEN Scanner

- numărul absolut de reticulociţi are valoarea normală de 25.000-75.000/mm^3

Cu cît anemia este mai severă, cu atît reticulocitul are nevoie de un timp mai îndelungat pentru maturare în sîngele periferic, fiind eliberat precoce din măduvă. De aceea, se face corecţia numărului absolut de reticulocite în funcţie de timpul de maturare, după formula:

$$Nr.\ absolut\ corectat = \frac{Nr.\ absolut}{Timp\ de\ maturare}$$

Timpul de maturare în funcţie de hematocrit este de:

- ● la Ht = 45% 1 zi
- ● la Ht = 35% 1,5 zile
- ● la Ht = 25% 2,0 zile
- ● la Ht = 15% 2,5 zile

Numărul crescut de reticulociţi sugerează:

- ■ hemoragie recentă
- ■ hemoliză
- ■ regenerare în cazul anemiilor din deficite nutriţionale care reacţionează la tratament.

Numărul foarte scăzut de reticulociţi sugerează:

- hipoplazie, aplazie medulară
- infiltraţie medulară masivă

6. Leucocitele

Leucocitoza cu neutrofilie sugerează:

- ● hemoragie
- ● hemoliză
- ● infecţie

Devierea la stînga a formulei leucocitare:

- ○ în anemiile leucoeritroblastice

Granulocite imature, blaşti apar în:

- □ leucemii acute
- □ boli mieloproliferative cronice
- □ anemiile leucoeritroblastice. Anemii cu prezenţă de Ebl şi deviere la stînga a formulei leucocitare pe tabloul sanguin.

Leucopenia apare în:

- ○ anemia aplastică
- ○ infiltraţia măduvei osoase
- ○ boli imune: * sindrom FELTY
  * LED
- ○ hipersplenism

Scanned with OKEN Scanner

Granulocite hipersegmentate apar în:
- anemiile megaloblastice

7. Numărul de trombociţi în anemii:
Trombocitoza indică:
- hemoragie
- hemoliză
- boli mieloproliferative
- deficit de fier cu sau fără anemie

Trombocitopenia apare în:
- anemia aplastică
- infiltraţia măduvei osoase
- anemii megaloblastice

B. *ALTE INVESTIGAŢII*

1. Sideremia şi capacitatea totală de legare a fierului
2. Feritina serică
3. Rezistenţa globulară osmotică:
- crescută: în talasemii
- scăzută: în anemiile hemolitice sferocitare

4. Eritrocinetica:
- explorarea eritropoezei cu Fe marcat radioactiv
- determinarea duratei medii de viaţă a hematiilor
- aprecierea organelor în care distrucţia hematiilor este maximă

5. Teste hepatice
6. Teste renale
7. Nivelul seric al vitaminei B 12 şi al acidului folic
8. Funcţia tiroidiană
9. Testul HAM: în hemoglobinuria paroxistică nocturnă
10. Decelarea anticorpilor antieritrocitari
11. Electroforeza Hb
12. Medulograma ± biopsia osteomedulară. Este indicată dacă există elemente de suspiciune de:
- modificări megaloblastice
- infiltraţie a măduvei osoase
- mielom
- boli mieloproliferative
- sindroame mielodisplazice
- aplazie, hipoplazie medulară
- anemii cu etiologie incertă

Scanned with OKEN Scanner

Medulograma ± BOM este şi un indicator absolut al rezervelor de fier (coloraţia Perls).
Medulograma nu se indică în:

- anemia feriprivă simplă
- anemia cronică simplă

PRINCIPII DE TRATAMENT

1. Elucidarea şi tratamentul cauzei anemiei.
2. Dacă anemia este secundară unei boli generale, prin tratamentul acesteia, anemia se poate ameliora. Anemia în sine poate să nu fie simptomatică şi să nu necesite tratament, cu excepţia situaţiilor în care există un deficit de Fe, vitamină B 12, acid folic.
3. Transfuzii simptomatice. În hemoragiile acute, în funcţie de semnele vitale. Nivelul Hb poate să nu fie un indicator real al pierderilor de sînge.
În anemia cronică, dacă Hb este stabilă si nu există simptome, transfuziile nu sînt indicate. Dacă anemia este progresivă şi nu este influenţată de tratamentul bolii de bază, se fac transfuzii cu masă eritrocitară (NU cu sînge integral, întrucît există pericolul imunizării) pînă la valoarea dorită a Hb.
4. Tratamentul corespunzător al insuficientei cardiace.

VII.1. ANEMIA HIPOCROMĂ MICROCITARĂ

DEFINIŢIE

- Hb scăzută
- microcite hipocrome pe frotiu
- VEM scăzut
- HEM scăzut

CAUZE

1. Deficitul de fier
2. Afecţiuni hemoglobinice congenitale
3. Anemia secundară bolilor cronice sau insuficienţei renale
4. Anemia sideroblastică

INVESTIGAŢII INIŢIALE

1. Număr de hematii, Hb, Ht, calculul VEM, HEM, morfologia hematiilor
2. Numărul de trombociţi, reticulociţi
3. VSH

Scanned with OKEN Scanner

4. Sideremia
5. Capacitatea totală de legare a Fe (siderofilina)
6. Feritina serică

INVESTIGAŢII DESEORI NECESARE

1. Electroforeza Hb cu determinarea valorilor HbA2, HbF
2. Examenul măduvei osoase, urmărind:
   - morfologia hematiilor
   - rezerva de fier
3. Coloraţii supravitale pentru excluderea unei α-talasemii
4. Investigaţii dictate de constatările clinice, pentru excluderea insuficienţei renale, a bolilor de colagen, a infecţiilor.

VII.1.1. ANEMIA FERIPRIVĂ

Fierul conţinut într-un regim alimentar normal este doar cu puţin superior cantităţii necesare pentru suplinirea pierderilor mici, fiziologice. Din acest motiv creştere pierderilor, scăderea aportului sau creşterea nevoilor pot rupe uşor acest echilibru şi să genereze stări de deficit. Poate din aceste considerente deficitul de fier este cea mai frecventă cauză de anemie.
Schematic se pot delimita următoarele stadii ale deficitului de fier:

STADIILE DEFICITULUI PROGRESIV DE FIER

1. Epuizarea rezervelor:
   - ☐ Fe seric normal
   - ☐ Hb normală
   - ☐ feritina scăzută
2. Scăderea sideremiei. Creşterea capacităţii serului de a lega Fe
3. Scăderea VEM şi HEM
4. Apariţia de microcite hipocrome pe frotiu
5. Instalarea sindromului anemic
6. Scăderea CMHE
7. Apariţia de modificări epiteliale

CAUZE

1. Pierderi pe diferite căi:
   - ciclu menstrual
   - pierdere pe cale digestivă

Scanned with OKEN Scanner

- parazitoze:
    * anghilulaza
    * strongiloidoza
- pierdere pe cale pulmonară
- pierdere pe cale urinară

2. Malabsorbţie:
- globală
- selectivă pentru Fe (sindrom RILEY)

3. Necesităţi crescute:
- prematuritatea
- gemelaritatea
- sarcina
- sportivi de performanţă

4. Aport neadecvat:
- la cei cu regim alimentar vegetarian

Anemie feriprivă idiopatică NU există; este obligatorie căutarea cauzei anemiei.

PATOGENIE

Odată cu epuizarea rezervelor de fier apar o serie de modificări tisulare. Scade activitatea unor fier-proteine, fier-enzime: citocromul C, citocrom-oxidaza, xantin-oxidaza, succinil-dehidrogenaza, aconitaza, mioglobina. Scade, de asemenea, activitatea unor enzime care nu conţin şi nu necesită fier pentru activitatea lor: fosfocreatina şi enzime din ciclul Krebs.

Diminuarea activităţii alfa-glicero-fosfat-dehidrogenazei (fier-enzimă) este responsabilă de scăderea toleranţei la efort, chiar în absenţa anemiei.

Unii pacienţi cu anemie feriprivă prezintă manifestări neurologice (parestezii, asimetrii ale traseului EEG). La copii s-a observat scăderea capacităţii de concentraţie şi reducerea răspunsului la stimuli senzoriali.

Activitatea MAO (mono-amino-oxidază) este scăzută în ficatul şi trombociţii bolnavilor cu anemie feriprivă. MAO intervine în sinteza şi catabolismul unor neurotransmiţători cum ar fi dopamina, serotonina, norepinefrina. Reducerea activităţii MAO poate contribui la tulburările dezvoltării nervoase şi intelectuale la copii. Deficitul de fier are drept consecinţă reducerea secreţiei clorhidropeptice gastrice. Aclorhidria histamino-refractară este întîlnită la aproximativ 40% din pacienţi. Aclorhidria este potenţial reversibilă, însă, la bolnavii peste 30 de ani, ca este definitivă.

Efectul deficitului de fier asupra susceptibilităţii la infecţii este controversat.

Simptomatologie

Scăderea toleranţei la efort, cefaleea, iritabilitatea pot apare înaintea instalării anemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Alături de simptomele comune tuturor anemiilor, se pot întîlni: glosodinii, disfagie (sindrom PLUMMER-VINSON) şi eventual simptomele afecţiunii cauzale (menometroragii, ulcer gastroduodenal, boală Rendu-Osler).

Examenul obiectiv

- paloare
- modificări trofice ale fanerelor: păr uscat, friabil, calviţie, unghii friabile, plate sau excavate (platonichie respectiv choilonichie), stomatită angulară, glosită atrofică, sclere albastre. Într-un stadiu avansat poate să apară o membrană esofagiană postcricoidiană responsabilă de disfagie.

DIAGNOSTIC

- anemie hipocromă, microcitară
- sideremie scăzută
- capacitate totală de legare a fierului crescută
- feritina scăzută
- rezerve medulare de fier absente
- VEM redus ¦ la numărătoarea
- HEM redusă ¦ automată
- CMHE moderat redusă ¦
- număr normal sau scăzut de reticulociţi
- frecvent trombocitoză

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Feritina scăzută şi rezervele medulare de fier epuizate apar numai în anemia feriprivă şi reprezintă o condiţie sine qua non pentru diagnostic.

Diagnosticul de anemie feriprivă NU este suficient, trebuie elucidată şi cauza! Nu există anemie feriprivă idiopatică!

TRATAMENT

Calea perorală este de elecţie. Se preferă calea perorală deoarece administrarea parenterală are cîteva inconveniente:

- injecţie extrem de dureroasă
- se produce pigmentare la locul injecţiei. Pentru a evita acest inconvenient se practică injecţia în "Z" (se introduce acul în derm şi ţesutul celular subcutanat fără a injecta soluţia apoi se mişcă acul împreună cu ţesuturile deja străbătute urmînd ca în continuare să pătrundem în ţesutul muscular şi să injectăm soluţia medicamentoasă de fier.
- pot apare reacţii anafilactice severe, mai ales la administrarea intravenoasă.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele utilizate pentru tratamentul peroral sînt de 150- 200 mg Fe elementar/zi p.o. timp de 3 luni după corectarea anemiei. În caz de pierderi continue (de exemplu în telenangiectazia familială) aceste doze se administrează toată viaţa. Fierul se administrează înaintea meselor, rezorbţia fiind mai bună a jeun. În cazul în care apar semne de intoleranţă, se poate administra şi în timpul meselor sau postprandial, însă în acest caz absorbţia este mai redusă.
Tratamentul parenteral se indică în următoarele situaţii:

- intoleranţă digestivă majoră la preparatele de Fe, pentru administrare p.o.:
  * diaree
  * constipaţie
- sindrom de malabsorbţie
- afecţiuni care contraindică administrarea p.o.
  * rectocolita hemoragică
- pierderi mari de Fe care nu pot fi suplinite prin administrare p.o.:
  * teleangiectazia familială
- bolnav necooperant

Dozele de Fe utilizate pentru administrarea parenterală sînt calculate după formula:
(15 - valoarea Hb bolnavului) X 250 (mg Fe elementar)

VII.1.2. BOLI HEMOGLOBINICE CONGENITALE

β ŞI α-TALASEMIA MINORĂ

- ☐ evoluează asimptomatic
- ☐ sînt frecvent întîlnite în zona Mării Mediterane, Asia de sud-est, Africa.

DATE DE LABORATOR

- ● Hb normală sau uşor scăzută
- ● VEM mult scăzut
- ● HEM mult scăzut
- ● numărul de hematii: normal sau uşor crescut
- ● pe frotiu: microcite hipocrome, ocazional hematii în "semn de tras la ţintă"
- ● HbA2: crescută - în β-talasemii
- ● la coloraţia supravitală: incluzii de HbH (aspect de "minge de golf") - în α-talasemie.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial faţă de anemia feriprivă este foarte important pentru a preveni supraîncărcarea iatrogenă cu fier.

Scanned with OKEN Scanner

VII.1.3. ANEMIA CRONICĂ SIMPLĂ

De obicei este normocromă normocitară însă, dacă este severă şi prelungită, poate deveni hipocromă microcitară.

DATE DE LABORATOR

- sideremie scăzută
- capacitate totală de legare a fierului - scăzută
- în măduvă: sideroblaşti reduşi numeric
- există mult fier de rezervă (hemosiderina) în macrofage
- feritina crescută

Anemia cronică simplă apare în:

* infecţii cronice
* neoplazii
* colagenoze

În aceste boli se produce o cantitate crescută de IL-1 care dirijează Fe spre apoferitină, deci în compartimentul de rezervă; de aceea există mult Fe sub formă de hemosiderină care, însă, nu poate fi utilizat pentru sinteza Hb.
Anemia cronică simplă răspunde la tratamentul bolii de bază. NU răspunde la administrarea de Fe.

VII.2. ANEMIA MACROCITARĂ

DEFINIŢIE

Creşterea VEM peste 100 fl, cu un număr crescut de macrocite pe frotiu. Macrocitoza poate fi prezentă şi în absenţa anemiei.

În anemia megaloblastică, pe frotiul sanguin periferic, putem observa:

- O macroovalocitoză
- O poichilocitoză
- O granulocite neutrolfile hipersegmentate (cu peste 5 lobi)
- O deseori moderată leucopenie şi trombocitopenie

CAUZE

2.1. *Deficitul de vitamină B12:*

- esenţial = ANEMIA BIERMER
  - o lipsa factorului intrinsec Castle (FIC) necesar absorbţiei vitaminei B12 la nivelul ileonului terminal
  - o atrofia mucoasei gastrice în regiunea fundică
  - o antrul şi pilorul au mucoasa de aspect normal

Scanned with OKEN Scanner

- este o boală autoimună
- secundar:
  - carenţă nutriţională
  - gastrectomie
  - malabsorbţrie intestinală
  - medicamente care interferează cu absorbţia vitaminei B12
    * PAS
    * Colchicina
    * Neomicina
    * Fenformin
  - parazitoze intestinale: botriocefaloza

VITAMINA B 12:

Compoziţie: nucleu corinic + nucleotid + grupare beta

- în funcţie de grupările beta se disting patru tipuri de cobalamine tisulare:
  - 2 compuşi cu activitate de coenzime:
    * metil-cobalamina
    * adenozil-cobalamina
  - 2 compuşi care nu sînt coenzime, dar care pot fi convertiţi în coenzime:
    - cian-cobalamina
    - hydroxy-cobalamina

Funcţii:

- participă la metabolismul acidului folic
- participă la degradarea unor acizi graşi

Metil-cobalamina transformă N5-metil-THF în THF (tetra-hidrofolat), fiind coenzima metiltransferazei. Această reacţie dă naştere la metionină din homocisteină.
Adenozil-cobalamina transformă metil-malonil-CoA în succinil-CoA. Succinil-CoA, intermediar în ciclul Krebs, este furnizor de energie pentru mitocondrii.
Explicaţia suferinţei neurologice în anemia Biermer:

deficit de metilare → *deficit de metionina* → *deficit de:* - *fosfatil-colina*] - *proteina metilata*] *intra in structura tecii de mielina*

Fosfatil-colina şi proteina metilată intră în structura tecii de mielină. Prin deficitul de metilare acestea scad.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia:

● semne digestive: glosodinie, limbă depapilată, diaree, aclorhidrie histamino refractară.

● neurologice:

* periferice: polineuropatie senzitivo-motorie
  sindrom de cordon posterior
  sindrom de cordon lateral
* centrale: sindrom depresiv (frecvent)

● semne legate de anemie

DIAGNOSTICUL POZITIV

- o puncţia sternală: megaloblastoză
- o dozarea vitaminei B12 în ser
- o testul SCHILLING: se face cu vitamina B12 marcată radioactiv; arată lipsa FIC

TRATAMENTUL

Se face cu vitamina B12 conform schemei:

■ 100 γ/zi ---------- 1 săptămînă
■ 100 γ/2 zile ---------- 2 săptămîni
■ 100 γ/3 zile ---------- 3 săptămîni
■ 100 γ/lună ---------- toată viaţa
■ dacă tratamentul este eficace la 5-7 zile apare criza reticulocitară

2.2. *Anemie megaloblastică prin deficit de acid folic:*

Cauzele deficitului de acid folic sînt:

a. deficit de aport

- ● malnutriţie, alimentaţie săracă în vegetale
- ● alcoolism cronic
- ● malabsorbţie;
  - enteropatia glutemică
  - sprue tropical
  - medicamente care interferează cu absorbţia acidului folic (anticonvulsivante, colestiramin, etc.)

b. nevoi crescute:

- ■ fiziologice: sarcină, copilărie
- ■ hipertiroidism
- ■ neoplazii

c. pierderi exagerate

Scanned with OKEN Scanner

☐ în exfolieri cutanate masive (psoriazis)

d. prin utilizare ineficientă

○ tratament cu antagonişti ai acidului folic (metotrexat, trimetoprim, triamteren)

○ deficitele unor enzime

○ boli hepatice

e. consum exagerat cu deficit secundar: în anemiile hemolitice

ACIDUL FOLIC:

Compoziţie: nucleu pteridinic + nucleu p-aminobenzoic + resturi de acid glutamic. În această formă este inert metabolic. Dihidrofolat reductaza reduce jumătatea lanţului pteridinic dînd naştere la THF. Funcţia THF este de a transfera fragmente monocarbonice de la donatori (serina) la receptori (intermediari ai biosintezei nucleotidelor).

reducere

Serina + THF --> N^5, N^{10} -metilen-THF -------> N^5 metil THF

(forma circulantă a acidului folic)

N^5 metil THF ----------> biosinteza purinelor

oxidare completă

N^5 metil THF ----------> biosinteza timidinelor

oxidare parţială

TRATAMENTUL

Tratamentul se face cu acid folic, 1-5mg/zi. Terapia orală este de cele mai multe ori suficientă. Preparatele parenterale sînt utilizate în deficienţele grave. În tratamentul cu doze mari de antagonişti ai acidului folic (metotrexat) se recurge la compensarea cu "factor citrovorum" (acid folinic, leucovorin), care reprezintă forma redusă a acidului folic. Dozele de factor citrovorum sînt variabile în funcţie de schema utilizată.

2.3. *Modificări megaloblastice fără deficit de acid folic sau vitamina B12:*

- eritroleucemia acută DI GUGLIEMO (LAM_6)
- anemia sideroblastică
- alcoolismul cronic poate determina anemie megaloblastică şi fără deficit de acid folic sau vitamina B12
- medicamente care interferează cu metabolismul acizilor nucleici:
  - * Hidroxiuree
  - * Ara-C
  - * Pyrimethaminum
  - * 6-Mercaptopurina

Scanned with OKEN Scanner

VII.3. ANEMIA NORMOCROMĂ NORMOCITARĂ

DEFINIŢIE:

- Hb scăzută
- VEM, HEM şi CHME normale

CAUZE:

1. Anemie cu răspunsul măduvei osoase inadecvat:

1.1. Tulburări în utilizarea fierului:

- anemia din bolile cronice
- anemia sideroblastică (ocazional)

1.2. Boală medulară intrinsecă sau infiltraţie medulară:

* anemia aplastică, eritroblastopenie pură
* metastaze canceroase
* leucemie, limfom, mielom

1.3. Deficit de eritropoietină:

- insuficienţă renală cronică
- boli endocrine: mixedem, boală Addison, insuficienţă hipofizară

2. Anemie cu răspunsul măduvei osoase adecvat:

- hemoragie acută
- hemoliză

VII.3.1. ANEMIILE HEMOLITICE

Clasificare:

CONGENITALE:

Defect structural de membrană: sferocitoza, ovalocitoza
Deficit enzimatic care produce instabilitate de membrană:
* reducerea potenţialului redox: deficitul de G6PD
* reducerea producţiei de energie: deficitul de PK (piruvat-kinază)
Defect de sinteză a globinei sau a structurii Hb: talasemia, siclemia, Hb instabile, Hb cu afinitate scăzută sau crescută pentru oxigen

DOBÎNDITE:

- Imună:

* Boala hemolitică a noului născut
* Prin medicamente

Scanned with OKEN Scanner

* Transfuzie incompatibilă
* Autoimună

- Neimună:
  * Defect de membrană: HPN (hemoglobinuria paroxistică nocturnă)
  * Distrucţie mecanică: valve cardiace artificiale, stenoze valvulare strînse, hemoglobinuria de marş, anemia hemolitică microangiopatică (formare de fibrină intravascular: CID, sindrom GASSER, hipertensiunea malignă, vasculite).
  * Infecţii: malaria

DATE DE NOTAT DIN ISTORIC ŞI EXAMENUL OBIECTIV:

1. Rapiditatea instalării, istoricul unor episoade anterioare.
2. Prezenţa icterului şi a splenomegaliei.
3. Istoria familială: icter, anemie.
4. Tulburările de creştere, modificări ale craniului, ale masivului facial.
5. Asociere cu consumul unor medicamente sau alimente, infecţii.
6. Asocierea cu expunere la frig (în cazul anemiei hemolitice autoimune cu anticorpi la rece).
7. Ulcere gambiere (în cazul microsferocitozei, hemoglobinopatiilor).
8. Istoricul de litiază biliară
9. Transfuzii anterioare.

DATE DE LABORATOR

1. Semnele distrucţiei accelerate:
   - hiperbilirubinemie indirectă
   - urobilinogenurie crescută, bilirubinurie normală
   - hemoglobinurie ¦în
   - hemosiderinurie ¦hemolizele
   - creşterea methemoglobinei ¦intravasculare
   - reducerea duratei de viaţă a hematiilor
   - scăderea haptoglobinei
   - creşterea LDH
2. Semnele producţiei crescute de eritrociţi:
   - reticulocitoză cu creşterea moderată a VEM, policromatofilie, eritroblaşti

Scanned with OKEN Scanner

pe frotiul periferic
- leucocitoză, trombocitoză
- hiperplazie eritroblastică

3. Elemente care sugerează cauza hemolizei:
- agregate de hematii, aglutinare pe lamă: AHAI cu anticorpi la rece
- sferocite, hematii "în seceră", "în coif"
- corpii HEINZ - în general sînt întîlniţi în episoadele de hemoliză din deficitul de G-6-PDH.

3.1.1. ANEMIILE HEMOLITICE AUTOIMUNE (AHAI)

Anticorpii cu activitate maximă la 37 °C determină AHAI la cald.
Anticorpii cu activitate maximă la 4 °C determină AHAI cu anticorpi la rece.

AHAI cu anticorpi la cald

CAUZE:
- idiopatică
- secundară:
  - bolilor de colagen
  - limfoproliferărilor B
  - medicamentelor

DATE DE LABORATOR

1. Stabilirea existenţei hemolizei

2. Testul Coombs direct pentru detectarea anticorpilor de pe suprafaţa hematiilor (IgG) şi/sau a complementului.

Particularităţile hemolizei în tipurile IgG sau complement (C'):
- anticorpii IgG_3 produc hemoliză severă.
- anticorpii IgG_1 produc hemoliză slabă.
- anticorpii IgG_2 şi IgG_4 nu produc hemoliză.
- hemoliza poate apare cînd pe suprafaţa hematiilor există 50 de molecule de IgG.
- testul Coombs este pozitiv cînd pe suprafaţa hematiilor există > 400 de molecule de IgG.

Din toate acestea rezultă că:
- poate exista hemoliză cu testul Coombs (-) în situaţiile în care pe suprafaţa hematiilor se găsesc 50-400 molecule de IgG_3 sau IgG_1.

Scanned with OKEN Scanner

■ poate să lipsească hemoliza dar testul Coombs să fie (+) în situaţiile în care pe suprafaţa hematiilor există peste 400 molecule de IgG_2 sau IgG_4.

Hemolizele prin IgG se produc predominant la nivelul splinei.

Hemolizele prin C' se produc predominant la nivelul ficatului.

3. Examenul măduvei osoase: pentru detectarea unei eventuale limfoproliferări.

4. Determinarea duratei de viaţă a hematiilor cu ^{51}Cr.

5. Investigaţii în sensul unei colagenoze (anticorpi antinucleari, celule lupice, latex, etc.)

TRATAMENT

1. Stabilirea şi tratarea cauzei

2. Acid folic, în caz de deficit de acid folic

3. Transfuzii: orientare după statusul pacientului şi NU după nivelul de Hb

4. Prednison: 40-80 mg/zi, 60% din bolnavi răspund favorabil

5. Splenectomie. Se indică în:

● cînd testul Coombs direct evidenţiază numai IgG pe suprafaţa hematiilor (deci NU şi C')

● lipsa de răspuns la Prednison sau necesitatea unor doze neadecvat de mari pentru oprirea hemolizei

● dacă ^{51}Cr evidenţiază distrucţie majoră de hematii la nivelul splinei

6. Imunosupresoare. În caz de eşec al splenectomiei:

■ Imuran

■ Ciclofosfamida

7. Recent introdusă în terapie, cu rezultate bune, doze mari de Ig i.v. (400 mg/kg).

AHAI cu anticorpi la rece

CAUZE:

- idiopatică
- limfoproliferări maligne B
- asocierea cu boli infecţioase:
  * pneumonii cu Mycoplasma pneumoniae
  * MNI (mononucleoza infecţioasă)
  * HAV (hepatita acută virusală)

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

1. Diagnosticul hemolizei

2. Titrul aglutininelor la rece:

- aglutinarea hematiilor adulte are loc prin aglutinine direcţionate contra antigenului eritrocitar I
- aglutinarea hematiilor din cordonul ombilical: prin aglutinine anti i
  - titrul peste 1/16 este patologic

3. Anticorpi anti-Mycoplasma

4. Testul Coombs, de obicei, este pozitiv, cînd testarea se efectuează cu ser anti-C' (deoarece pe suprafaţa hematiilor se află anticorpi de tip IgM care sînt puternic fixatori de C'; deci hemoliza este de tip complement)

5. Tabloul sanguin

6. Examenul măduvei osoase cînd se suspectează o limfoproliferare

7. Electroforeza, imunelectroforeza proteinelor serice

TRATAMENT

☐ plasarea bolnavului la o temperatură potrivită
☐ imunosupresie cu Clorambucil: 2-6 mg
☐ Prednisonul şi splenectomia sînt ineficiente (exceptînd cazurile rare cînd anticorpii sînt de tip IgG)
☐ evitarea transfuziei de sînge integral (aduce complement)
La nevoie se poate administra masă eritrocitară (care a fost spălată şi care conţine o cantitate scăzută de C').

AHAI medicamentoasă

1. Tip haptenă

- apare la:
  * Penicilină în doze mari
  * Cefalosporine
  * Cisplatin (rar)
- mecanism: fixarea medicamentului la membrana eritrocitară este urmată de apariţia de anticorpi anti-complex medicament-hematie
- testul Coombs este (+) cu ser anti-IgG, uneori şi cu ser anti-C'
- tratament: întreruperea administrării medicamentului.

Scanned with OKEN Scanner

2. Tip complexe imune

- hematia are rol de "spectator inocent"
- apare la:
  - ☐ Rifampicină
  - ☐ Sulfamide
  - ☐ Chinină
- mecanism: medicamentul se cuplează cu o proteină serică, complexul imun astfel format se fixează pe suprafaţa hematiilor şi determină activarea complementului. În realitate, eritrocitele nu sînt chiar " inocente" deoarece pentru activitatea complexelor imune este nevoie şi de antigen eritrocitar.

3. AHAI "medicamentoasă" propriu-zisă

- apare la:
  - Metil-DOPA
  - Procainamidă
- testul Coombs este (+) în 15-20% din cazuri
- hemoliza apare in 1% din cazuri
- mecanism: inhibiţia LT supresoare, influenţarea SRH

3.1.2. SICLEMIA

Înlocuirea glutamatului cu valina în lanţul β al moleculei de hemoglobină are consecinţe dramatice: hemoglobina mutantă HbS formează agregate în forma sa deoxi alterînd prin aceasta forma şi deformabilitatea hematiei. Pasajul hematiilor deformate (în seceră) şi rigide în microcirculaţie (arteriole şi capilare) este dificil. Consecinţa este blocajul microcirculaţiei cu hipoxie în teritoriul respectiv. O altă consecinţă a modificării de formă şi deformabilitate a hematiilor este hemoliza extravasculară. Incidenţa maximă a bolii este la negrii din Africa ecuatorială, însă ea este obişnuită şi la negrii din SUA, la arabi, indieni şi la populaţiile din bazinul mediteranean (italieni, greci). Boala se transmite autosomal recesiv. Boala se manifestă la homozigoţi. La aceste persoane HbS reprezintă mai mult de 90% din hemoglobină. Starea de heterozigot (tară de siclemie) este mult mai frecventă. Starea de tară este aproape întotdeauna clinic benignă. Hematocritul şi frotiul sanguin periferic sînt normale. La unii pacienţi poate să apară o hipostenurie prin leziuni la nivelul porţiunii interne a medularei care datorită unor condiţii locale (hipoxie şi hiperosmolaritate) poate favoriza siclizarea. Importanţa tarei rezidă însă şi în faptul că aceşti pacienţi sînt purtători de anomalie. Unii pacienţi cu siclemie sînt purtători şi de genă de β-talasemie sau de hemoglobină C.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări clinice la homozigoţi:

DATE CLINICE IN PERIOADA DE ACALMIE

1. Generale:
- bolnavi mai subţiri, mai scunzi
- icter moderat
- epistaxis
- infecţii recurente
- ulcere gambiere

2. Aparatul cardiovascular:
- insuficienţă cardiacă
- cardiomegalie
- radiologic: cardiomegalie, artera pulmonară proeminentă, desen vascular mai accentuat chiar şi în absenţa hipertensiunii pulmonare

3. Aparatul respirator:
- infecţii repetate
- infarcte pulmonare repetate
- cord pulmonar cronic şi HT pulmonară

4. Gastrointestinal:
- incidenţă crescută a ulcerului peptic
- litiază biliară pigmentară
- splina, deseori nepalpabilă (splină fibroasă)
- hepatomegalie netedă, nedureroasă

5. Genitourinare:
- reducerea capacităţii de concentrare a urinii
- hematurie prin necroză papilară
- impotenţă după repetate crize de priapism

6. Oculare:
- dilatare segmentară a venelor retiniene
- hemoragii în vitros
- diminuarea acuităţii vizuale.

7. Musculoscheletal: incidenţă crescută de:
- osteomielită
- artrită septică
- gută
- necroză aseptică osoasă

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR ÎN PERIOADA DE ACALMIE

1. Hb scăzută
2. Celule în seceră, poichilocitoză, celule in semn de tras la "ţintă", corpi HOWELL-JOLLY, eritroblaşti în sîngele periferic
3. Neutrofilie
4. Trombocite normale sau crescute
5. Reticulocite: 10-25%
6. Acid uric crescut
7. Bilirubină indirectă crescută
8. ASAT, LDH moderat crescute
9. Azot crescut.

TRATAMENT

- Ara-C şi Hidroxiurea cresc nivelul de HbF, care inhibă polimerizarea HbS şi previne astfel crizele de "siclizare"
- alţi agenţi antisiclizanţi (aspirina, procaina, etc.)
- transfuziile de masă eritrocitară
- transplantul de măduvă osoasă

CRIZELE VASOOCLUZIVE

Factori declanşatori: hipoxia, deshidratarea, alcoolul, infecţiile (inclusiv malaria), sarcina (ultimul trimestru), postpartum, expunerea la frig, acidoza metabolică după eforturi intense.

Date clinice

1. Crize osteoarticulare:

Prodromal: dureri moderate. Dureri continue într-o zonă sau mai multe. La palpare: durere sau nu. Repetarea durerii în acelaşi loc sugerează osteomielită sau necroză aseptică.

2. Crize abdominale:

Dureri severe, constante, greţuri, vărsături. Obiectiv: durere, semn Blomberg (+). Se măsoară sistematic diametrul abdominal; creşterea lui semnifică: infarct mezenteric sau sechestrare în ficat / splină.

Se impune diagnosticul diferenţial cu:

- infarctul splenic
- infarctul hepatic
- pancreatita acută
- colecistita acută

Scanned with OKEN Scanner

- colica biliară
- ulcerul peptic

3. Sindromul toracic

Sindrom potenţial fatal. Dureri în spate, coaste, durere profundă (pulmonară sau pleuretică). Radiologic: umbră ± reacţie pleurală. Se impune: gazometria repetată, examenul sputei.

4. Priapismul

5. Crizele vasooclu zive ale SNC. Toate simptomele SNC trebuie privite cu maximă seriozitate. Se poate impune tomografia computerizată.

Tratamentul crizelor vasooclu zive:

- ☐ hidratare
- ☐ alcalinizare
- ☐ oxigen pe sondă
- ☐ combaterea durerilor cu opiacee.

3.1.3. HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ

Boală a celulei stem caracterizată prin formarea de eritrocite, leucocite şi trombocite anormale. Anomalia hematiilor predispune la liza lor intravasculară mediată de complement. Numele se referă la episoadele hemolitice nocturne.

ETIOLOGIE

HPN este o afecţiune dobîndită. Clona anormală îşi are originea deseori într-o măduvă anterior lezată: anemie aplastică idiopatică sau medicamentoasă. Interrelaţia cu AA (vezi cap. Anemia aplastică). În HPN există mai multe populaţii celulare (hematii) cu sensibilitate diferită la acţiunea complementului.

NATURA DEFICITULUI DE MEMBRANĂ

- ■ deficit de DAF (decay accelerating factor): factorul responsabil de degradarea C3-convertazei. În absenţa DAF, C3-convertaza amplifică activitatea C3b;
- ■ deficit de fosfatidil inozitol (PI) - asigură legătura DAF de membrană

DATE CLINICE

- hemoglobinurie nocturnă: la un număr mic de bolnavi. Hemoliza poate apare în cursul zilei după somn. Uneori, după infecţii, intervenţii, exerciţiu fizic, urografie i.v.
- hemoliză cronică. Sînt prezente semnele hemolizei cronice.
- deficitul de fier: prin pierdere urinară
- hemoragiile: prin trombocitopenie

Scanned with OKEN Scanner

- trombozele venoase:
    - activarea trombocitului prin complement
    - eliberarea de ADP prin hemoliză intravasculară
- sarcina: risc de avort, accidente tromboembolice
- manifestări renale:
    - suferinţă tubulară
    - suferinţă glomerulară
- manifestări neurologice:
    - cefalee
    - tromboze cerebrale.

DATE DE LABORATOR

- anemie cu semne de hemoliză
- în deficitul de fier: microcitoză cu hipocromie
- granulocitopenie
- FAL scăzută
- trombocitopenie la 80% din bolnavi

Măduva osoasă:

- hiperplazie eritroidă
- în general, măduva nu este prea bogată, uneori este chiar aplastică

DIAGNOSTIC

Suspiciune:

- pancitopenie + reticulocitoză

Confirmare:

- testul cu sucroză (screening)
- hemosiderinurie
- testul HAM (hemoliza acidă)
- anticorpi monoclonali care detectează structurile legate de PI: CD 48, CD 55, CD 59; testul este mai sensibil decît cele menţionate anterior.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

- hemolizele intravasculare (AH mecanice, deficit de G6PD)
- AA care poate evolua spre HPN

TRATAMENT

- transfuzii cu masă eritrocitară spălată (plasma aduce aport de complement)

Scanned with OKEN Scanner

- fierul: ■ poate accentua hemoliza
  ■ se administrează per os
- steroizii: Prednison 60mg/zi poate ameliora valoarea Hb
- anticoagulante (?)
- transplantul de măduvă osoasă
- în episoadele de hemoliză acută:
  ● Dextran pentru combaterea hemolizei
- 6 - Mercaptopurina pentru supresia clonei anormale (?)

3.1.4. DEFICITUL DE GLUCOZO-6-FOSFAT DEHIDROGENAZĂ

G6PD este prima enzimă a şuntului glicolitic pentozo-fosfat sau hexozo-monofosfat. Catalizează transformarea $NADP^+$ în NADPH care este un agent reducător puternic, fiind cofactor al glutation-reductazei. Are rol în apărarea celulei contra agresiunilor oxidative (H_2O_2). În mod obişnuit oxigenul este transportat şi eliberat în ţesuturi fără nici o modificare chimică. Uneori însă oxigenul este convertit în produşi oxidanţi puternici: peroxidul de hidrogen (H_2O_2) sau superoxidul (O_2). Eritrocitul conţine o serie de enzime care inactivează aceşti compuşi oxidanţi: superoxid dismutaza, catalaza. Cel mai important sistem enzimatic este însă glutationul (GSH). Glutationul redus sub influenţa glutation reductazei în interacţiune cu peroxidul de hidrogen dă naştere apei şi glutationului oxidat (GSSG).

$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow[\text{GLUTATION-PEROXIDAZA}]{} GSSG + 2H_2O$$

Glutationul oxidat este reconvertit în formă redusă cu ajutorul NADPH, într-o reacţie catalizată de glutation-reductază:

$$GSSG + NADPH \xrightarrow[\text{GLUTATION-REDUCTAZA}]{} 2GSH + NADP$$

În hematie singura sursă de NADPH este şuntul hexozomonofosfat. Reacţia care dă naştere NADPH este catalizată de G6PD:

$$G6P + NADP \xrightarrow[\text{G6PD}]{} 6PG + NADPH$$

Este deci clar că activitatea G6PD este indispensabilă activităţii antioxidante. Compuşii oxidanţi acumulaţi în deficitul de G6PD produc leziuni la nivelul Hb cu formarea de precipitate (corpii Heinz) precum şi leziuni la nivelul membranei eritrocitare alterîndu-i integritatea şi prin aceasta provocînd hemoliză intravasculară. Deficitul de G6PD este cea mai larg răspîndită anomalie de pe glob; în SUA, 10%

Scanned with OKEN Scanner

din populaţia masculină de culoare suferă de acest defect.
Gena G6PD se află pe cromozomul X. Bărbaţii sînt hemizigoţi. La femeile heterozigote, activitatea enzimatică este variabilă (teoria inactivării cromozomului X). La heterozigote există 2 populaţii (linii) celulare:
- una corespunzătoare genei normale de pe cromozomul X activ
- alta patologică

Raportul între aceste 2 populaţii este variabil, deci, implicit, şi expresia clinică.

DATE CLINICE

Există 3 clase:
1. Anemie hemolitică cronică nesferocitară
2. Deficit enzimatic sever, hemoliză periodică
3. Deficit enzimatic moderat, hemoliza fiind rezultatul atacului oxidativ (forma cea mai freventă).

Medicamentele care produc hemoliza în deficitul de G6PD:
- antialgice, antiinflamatoare
- antibiotice (Cloramfenicol, Streptomicină)
- antimalarice
- tuberculostatice
- antiepileptice
- sulfamide
- vitaminele K,C

DIAGNOSTIC

■ determinarea activităţii enzimatice

TRATAMENT

☐ abstinenţa de la medicamentele oxidative
☐ la nevoie transfuzii

3.1.5. DEFICITUL DE PIRUVAT-KINAZĂ

Piruvat-kinaza (PK) catalizează transferul de fosfat de pe fosfo-enol-piruvat pe ADP cu formare de ATP (energie) şi piruvat. Deficitul enzimatic are ca rezultat un defect în producerea de energie. Sînt sensibile la hemoliză hematiile mature. Reticulocitii fiind bogaţi în mitocondrii îşi produc singuri energie suficientă.

Scanned with OKEN Scanner

CARACTERISTICILE BOLII
- transmitere autosomal recesivă
- la ambii părinţi activitatea enzimei este de 50%
- exceptînd consangvinitatea, bolnavii sînt dublu heterozigoţi.
- tablou:
  * hemoliză de intensitate variabilă, extravasculară
  * splenomegalie
  * hematii, în general, de aspect normal, mai rar, acantocite (hematii cu "ţepi")
  * crize aplastice prin infecţii cu parvovirusuri

DIAGNOSTIC

● proba autohemolizei la 48 ore. Hemoliza este accentuată, nu se corectează la glucoză, se corectează la ATP.

TRATAMENT

Dacă bolnavul este dependent de transfuzii, trebuie avută în vedere posibilitatea splenectomiei chiar dacă determinarea cu ^{51}Cr nu evidenţiază sechestrare splenică.

3.1.6. BETA-TALASEMIILE

Hemoglobina normală a adultului, HbA, este formată din 2 lanţuri α şi 2 lanţuri β. Lanţurile α sînt indispensabile pentru orice Hb, în schimb cele β se pot înlocui cu lanţuri γ sau δ.

Hb α2-γ2 = HbF (hemoglobină fetală)
Hb α2-δ2 = HbA2

În betatalasemii scade sinteza lanţului β, lanţurile α impare se acumulează, precipită rezultînd scăderea sintezei de ATP, K^+ scapă din celulă, scade conţinutul membranei celulare în acid sialic, transportul de calciu este perturbat şi calciul pătrunde în celulă. Pot apare anticorpi antifragmente terminale de galactoză de tip IgG, care pot fi recunoscuţi de macrofage. Sinteza de hemoglobină scade, apare hipocromia, hematiile în "semn de tras la ţintă".

Beta-talasemia majoră (boala Cooley)
- afectează zona mediteraneană şi India
- ambii părinţi sînt purtători de tară
- anemia este severă şi apare în primul an de viaţă cu hepatosplenomegalie şi hiperplazia măduvei roşii. Creşterea este întîrziată, rezistenţa la infecţii este redusă. Cu timpul apare hemocromatoza.

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

Se constată anemie hipocromă microcitară, hematii în "semn de tras la ţintă", prezenţa de eritroblaşti pe frotiu. Hematiile conţin punctaţii bazofile (agregate de ARN ribosomal). În general este vorba de homozigoţi sau dublu heterozigoţi. Măduva sternală bogată, diseritropoetică. În forma B0 nu există lanţ β, numai δ sau γ. Boala este mai gravă în aceste cazuri. În forma B+ există pe lîngă HbF şi HbA2 şi puţină HbA.
Delta-beta talasemia: există deleţia genelor β şi δ. Se sintetizează numai HbF. *Alte anomalii de laborator:* hiperbilirubinemie, hipersideremie, feritina serică este crescută.

TRATAMENT

Transfuzii energice de sînge cu menţinerea Hb peste 12 g/dl. Astfel se previne hiperplazia eritroidă masivă, anomaliile osoase, diseritropoieza. Profilaxia hemosiderozei cu Desferal trebuie să fie precoce şi energică. 50 mg Desferal/zi în perfuzie subcutanată elimină 50-250 mg Fe. În caz de hipersplenism se poate recomanda splenectomie. Transplantul de măduvă este aplicat pe o scară din ce în ce mai largă şi reprezintă singura posibilitate de vindecare a bolii.
Azacitidina şi Hydroxiureea stimulează sinteza de lanţuri γ care se cuplează cu lanţurile α libere, avînd deci un efect benefic.
Beta-talasemia minimă

Vezi anemiile hipocrome microcitare.
Beta-talasemia intermedia

Hemoglobina este în general de 6-7 g/dl. **Clinic:** paloare, icter, hepatosplenomegalie variabilă. În general, bolnavii nu necesită transfuzii sistematice. Substratul genetic este variabil.

Talasemia B+ (Negro) este o formă atît de uşoară încît şi homozigoţii se pot prezenta cu talasemie intermedia. La aceşti bolnavi, nivelul HbA este de 40-70%, iar cel de HbF de 30-60%. Rezistenţa globulară osmotică este crescută.
Talasemia delta-beta, forma homozigotă, se manifestă tot ca o formă intermedia. Diagnosticul beta-talasemiilor: electroforeza Hb.
Variante asemănătoare beta-talasemiei
- **Hb Lepore:** lanţul non-alfa este rezultatul fuziunii lanţurilor delta-beta
- **Persistenţa ereditară a HbF.** Dispoziţia HbF, spre deosebire de beta-talasemii, este pancelulară.

Cauza: deleţia ADN ce interesează lanţurile δ şi β.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.7. ALFA-TALASEMIILE

Gena alfa nu se poate înlocui cu nimic însă există 2 două gene beta şi 4 gene alfa. Semnul genotipului alfa normal este $\alpha\alpha/\alpha\alpha$.
Există 5 sindroame clinice:

1. Hb Bart (hidrops fetal):--/--. Lanţul γ şi β produc tetrameri.
2. Boala HbH:--/-α. La coloraţia supravitală HbH precipită.
3. Alfatalasemia 1 --/αα heterozigotă ¦ anemie modera-
4. Alfatalasemia 2 -α/-α homozigotă ¦ tă, hipocromă
5. Purtător silenţios -α/αα ¦ microcitară

DIAGNOSTICUL ALFA-TALASEMIILOR

Constă din anamneză, examenul frotiului sanguin (microcitoză), coloraţia cu albastru briliant crezil, anamneza familială.

3.1.8. SFEROCITOZA EREDITARĂ (BOALA MINKOVSKY-CHAUFFARD)

Este o boală cu transmitere autosomal-dominantă.

PATOGENIE:

Cauza bolii este scăderea cantităţii de spectrină din membrana eritrocitară. Deficitul de spectrină este rezultatul:

- unui deficit de sinteză a spectrinei
- unui deficit de ankirină, proteina de ancorare a spectrinei de membrana celulară
- unei disfuncţii a spectrinei

Consecinţa este destabilizarea stratului dublu lipidic al membranei eritrocitare. Prin microsferulare se pierde material lipidic. Pierderea de material lipidic duce la scăderea suprafeţei, rezultînd microsferocite precum şi la scăderea deformabilităţii hematiei. Concomitent se alterează şi permeabilitatea pentru Na avînd ca rezultat creşterea compensatorie a activităţii ATP-azei de Na^+ şi K^+, cu accelerarea glicolizei. Splina accentuează "suferinţa" sferocitului prin hipoxia locală, pH scăzut, scăderea glucozei, reducerea glicolizei compensatorii şi eliberarea de radicali de oxigen de către macrofage care alterează proteinele intraeritrocitare şi duc la pierderi de K^+. **Deci splina are rol de condiţionare.** După splenectomie nu numai că se reduce hemoliza, dar dispare şi o populaţie de sferocite cu rezistenţă osmotică foarte scăzută.

Scanned with OKEN Scanner

DATE CLINICE

Simptome

În 25% din cazuri boala evoluează fără anemie. În rest simptomele constau în paloare, subicter, splenomegalie, ulcere gambiere.

DATE DE LABORATOR

Pe frotiu se constată un număr mare de microsferocite. Rezistenţa globulară osmotică este foarte scăzută.

TRATAMENT

Tratamentul de elecţie constă din splenectomie; cel adjuvant constă în administrarea de acid folic, drenaj biliar, transfuzii.

Bibliografie selectivă

1. Babior B. M., Stossel T. P.: Hematology. A pathophisiological approach. Ed. Churchill Livingstone New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990
2. Bernard J.: Hématologie. Masson. Paris, 1990
3. Colombat Ph., Binet C.: Hématologie pratique Doin Editeurs Paris, 1991
4. Dacie J. The hemolytic anemisa. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, and Tokyo, 1992
5. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New-York, 1990

Scanned with OKEN Scanner

VIII. SINDROAME HEMORAGICE

DEFINIŢIE

Hemostaza reprezintă ansamblul fenomenelor fiziologice care concură la prevenirea şi oprirea hemoragiilor. Hemostaza cuprinde mai multe etape:

1. Hemostaza primară care, la rîndul ei, are doi timpi, vascular şi plachetar
2. Coagularea plasmatică
3. Fibrinoliza

Cele mai frecvente cauze ale hemoragiilor sînt tulburările în formarea dopului plachetar şi a cheagului de fibrină.

8.1. HEMOSTAZA PRIMARĂ

8.1.1. FIZIOLOGIE

Hemostaza primară se realizează prin intervenţia peretelui vascular, a trombocitilor (plachetelor sanguine) şi a unor factori plasmatici: factorul von Willebrand şi fibrinogenul.

Peretele vascular este format din trei tunici: adventiţia, media şi intima. Intima este alcătuită din stratul subendotelial şi endoteliu. Endoteliul este o suprafaţă tromborezistentă, prevenind activarea plachetelor şi a coagulării atunci cînd este integru.

Trombocitii sînt produşi de măduva osoasă, prin fragmentarea citoplasmei megacariocitelor. Trombocitii circulanţi sînt în număr de 150-400.000/mm^3, avînd o durată de viaţă de aproximativ 8-10 zile înainte de a fi distruse de macrofagele splenice. Au un diametru de 2-3,5 microni, sînt delimitate de o membrană glicoproteică şi fosfolipidică la nivelul căreia esenţiale sînt glicoproteinele de suprafaţă, glicoproteina I (GP I - care este receptorul pentru factorul von Willebrand) şi complexul glicoproteic IIb/IIIa (GP IIb/IIIa - care este receptorul pentru fibrinogen). În citoplasmă, plachetele conţin două feluri de granule: granulele dense, conţinînd serotonină, ADP, ATP şi calciu, şi granulele alpha, conţinînd β-tromboglobulina, factorul plachetar 4, factorul de creştere derivat din plachete (PDGF). Plachetele conţin deasemenea şi un sistem contractil actinomiozinic.

Factorul von Willebrand este o glicoproteină plasmatică ce circulă sub forma unor polimeri de greutate moleculară variabilă. Face parte din complexul factor VIII-von Willebrand, fiind esenţial în aderarea plachetelor de straturile subendoteliale.

Fibrinogenul este o glicoproteină plasmatică sintetizată în ficat. Va fi prezentat în detaliu la capitolul "Coagulare".

MECANISMELE HEMOSTAZEI PRIMARE comportă:

1. **Leziunea vasculară:** care poate fi traumatică, chimică, infecţioasă sau spontană

Scanned with OKEN Scanner

în cazul trombopeniilor severe

2. **Reacţia vasculară:** leziunea vasculară antrenează imediat o vasoconstricţie cu scăderea locală a fluxului sangvin
3. **Aderarea plachetelor:** leziunea vasculară expune stratul subendotelial trombogen care permite aderarea plachetelor prin intermediul factorului von Willebrand ce se fixează, printr-o porţiune, de stratul subendotelial şi, prin altă porţiune, de GP I a plachetelor, jucînd astfel un rol de "lipici".
4. **Activarea plachetelor:** survine după aderare şi constă în modificări morfologice, eliberarea de factori din granule, sinteza de prostaglandine şi activităţi procoagulante.
   a. **Modificările morfologice** constau în schimbarea formei plachetelor din discoidală în sferică, cu apariţia de pseudopode.
   b. **Reacţia de secreţie:** constă din eliberarea compuşilor stocaţi în granule, dintre care unii, în special ADP-ul, induc agregarea plachetară.
   c. **Sinteza prostaglandinelor:** acidul arahidonic, sub acţiunea ciclooxigenazei, este transformat în endoperoxizi ciclici, care, sub acţiunea tromboxansintetazei, se transformă în tromboxan A2 (TxA2) care, eliberat în exterior, este un puternic agent agregant şi vasoconstrictor. La nivelul endoteliului, acelaşi ciclu metabolic duce la formarea prostaciclinei (PGI2), agent antiagregant şi vasodilatator.
   d. **Activitatea procoagulantă:** se concretizează prin factorul plachetar 3 (FP3), important în activarea coagulării pe cale intrinsecă.
5. **Agregarea plachetară:** reprezintă lipirea plachetelor între ele, cu formarea unui dop hemostatic. Agregarea poate fi indusă de ADP, serotonină, trombină, adrenalină, anumite complexe imune, TxA2. Esenţial pentru agregare este complexul GP IIb IIIa care va fixa fibrinogenul, formînd astfel punţi interplachetare.
6. **Retracţia cheagului:** este posibilă datorită reţelei actomiozinice şi duce la consolidarea cheagului.

8.1.2. EXPLORAREA HEMOSTAZEI PRIMARE

A. *Teste care explorează hemostaza primară în ansamblu:*

1. **Timpul de sîngerare** (TS). **Metoda Duke:** se practică o incizie de 5 mm la nivelul lobului urechii, tamponîndu-se cu hîrtie de filtru la fiecare 30 de secunde. Normal sub 5 minute. **Metoda Ivy:** se aplică manşeta tensiometrului la 40 mm Hg, iar la nivelul antebraţului se practică o incizie de 10 mm lungime şi 1 mm adîncime. Normal sub 10 minute.
2. **Rezistenţa capilară.** Este definită ca presiunea minimă exercitată de manşonul tensiometrului capabilă să producă la nivelul plicii cotului 5 peteşii. O

Scanned with OKEN Scanner

presiune sub 150 mm Hg semnifică o fragilitate capilară.

B. Teste specifice pentru peretele vascular: nu există. Un TS prelungit sau o rezistenţă capilară scăzută semnifică o afectare izolată a peretelui vascular doar dacă ceilalţi parametri sînt normali.

C. Teste care explorează trombocitul:

1. Timpul de sîngerare
2. Rezistenţa capilară este scăzută în anomaliile majore ale plachetelor
3. Numărătoarea plachetelor: numărătoarea la microscop cu o cameră optică duce frecvent la erori. Numărătoarea automată este mai precisă. Numărul normal este între 150-400.000/mm^3.
4. Măsurarea agregării plachetare se face cu ajutorul agregometrului, apreciindu-se răspunsul agregant la diferiţi stimuli fiziologici sau farmacologici.
5. Măsurarea retracţiei cheagului prin incubarea sîngelui coagulat la 37° C timp de 2 ore. În mod normal retracţia este maximă la aproximativ 60-90 minute. Retracţia cheagului este influenţată şi de hematocrit şi de concentraţia fibrinogenului.
6. Măsurarea duratei de viaţă a trombociţilor marcaţi cu Crom sau Indiu. Normal, timpul de înjumătăţire al plachetelor în organism este de 4-5 zile. Prin scintigrafie se poate localiza sediul sechestrării sau acumulării plachetelor.

D. Teste care explorează factorii plasmatici ai hemostazei primare:

1. Factorul von Willebrand:
   * agregarea la ristocetină
   * dozarea cofactorului ristocetinei (VIII R:RCo) şi a antigenelor legate de factorul VIII (VIII:Ag) şi studiul calitativ al acestor antigene.
2. Fibrinogenul: studiul calitativ şi cantitativ al fibrinogenului va fi detaliat la capitolul "Coagulare".

8.2. COAGULAREA.

8.2.1. FIZIOLOGIE

Această etapă a hemostazei are ca rezultat transformarea plasmei din faza lichidă (sol) în faza solidă (gel) prin transformarea fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă sub acţiunea trombinei (enzimă care este activată din starea de proenzimă (protrombina) ca urmare a unui lanţ de reacţii enzimatice denumit "cascada coagulării")."Cascada coagulării" comportă 3 faze:

faza I: Iniţierea: activarea primelor enzime

faza II: Activarea în cascadă a enzimelor:are ca rezultat formarea trombinei

faza III: Transformarea fibrinogenului în fibrină (fibrinformarea).

Cascada coagulării şi mecanismele reglatoare sînt prezentate schematic în figura 1.

Scanned with OKEN Scanner

I. INIŢIEREA COAGULĂRII are loc prin contactul sîngelui cu diverse sufrafeţe sau fragmente celulare. În contact cu o suprafaţă de sticlă siliconată sau plastic coagularea are loc în aproximativ 20 de minute, în contact cu sticla nesiliconată în aproximativ 6 minute, iar dacă se adaugă fragmente celulare, în aproximativ 13 secunde. Activarea prin suprafeţe de contact se face după o cinetică lentă (calea intrinsecă), iar prin fragmente celulare după o cinetică rapidă (calea extrinsecă).

II. ACTIVAREA ENZIMATICĂ IN CASCADĂ.

A. Factorii coagulării: au fost descrişi ca urmare a unor defecte genetice localizate la nivelul acestor factori, defecte ce duc la diverse sindroame hemoragice. Nomenclatura internaţională şi caracteristicile factorilor coagulării sînt prezentate în tabelul I.

Tabel I. Factorii de coagulare: caracteristici generale.

Factor	Locul unde se produce	Dependenţa de Vit K	Rolul în coagulare
Fibrinogen (F I)	ficat	-	Substrat
Protrombina (F II)	ficat	+	Proenzimă
Proaccelerina (F V)	ficat	-	Cofactor (accelerator)
Proconvertina (F VII)	ficat	+	Proenzimă
Factor antihemofilic A (factor VIII coagulant F VIII:C)	în principal în ficat	-	Cofactor
Factor antihemofilic B (F IX)	ficat	+	Proenzimă
Factor Stuart (F X)	ficat	+	Proenzimă
Factor Rosenthal (F XI)	ficat ?	-	Proenzimă
Factor Hageman (F XII)	ficat ?	-	Proenzimă
Factor stabilizator al fibrinei (F XIII)	ficat	-	Proenzimă
Prekalikreină (PK) Factor Fletcher	ficat ?	-	Proenzimă
Kininogen cu greutate moleculară înaltă (Factor Fitzgelald)	ficat ?	-	Cofactor

Scanned with OKEN Scanner

În afara fibrinogenului, care este substratul enzimelor coagulării, găsim între aceşti factori 2 tipuri de molecule:

* **Precursorii de enzime** (zimogenii, proenzimele) sînt majoritatea produşi în ficat, 4 dintre ei (II, VII, IX, X) necesitînd activitatea carboxilantă a vitaminei K pentru a avea activitate biologică.
* **Acceleratorii** (cofactorii) reacţiilor enzimatice:

a. Proaccelerina (F V) creşte activitatea enzimatică a F X.

b. Factorul antihemofilic A (F VIII) este un complex molecular format din două porţiuni. O porţiune cu greutate moleculară mică, activă în coagulare (VIII:C) deficitar în hemofilia A şi în mai mică măsură în boala von Willebrand. Este cofactor al factorului IX. O a doua porţiune, de greutate moleculară mare, este factorul von Willebrand. (VIII:WF).

c. Kininogenul, cu greutate moleculară mare, cu rol în transportul şi fixarea unor factori de contact (F XI şi PK).

* **Rolul fosfolipidelor în coagulare:** fosfolipidele joacă rolul unor suprafeţe pe care se pot fixa şi interacţiona enzimele coagulării. Aceste fosfolipide provin fie din celule (cum este tromboplastina tisulară sau F III), fie din trombociţi (fosfolipidele plachetare sau FP3).

B. Schema generală a coagulării. Coagularea este împărţită în mod clasic în două căi, intrinsecă şi extrinsecă, amîndouă avind ca rezultat activarea F X şi formarea unui complex enzimatic "protrombinază" care va activa protrombina în trombină.

1. Calea extrinsecă: prezintă o cinetică rapidă, de ordinul secundelor, avînd loc prin fixarea F VII de porţiunea fosfolipidică a tromboplastinei celulare, eliberată prin distrucţia tisulară. F VII astfel activat acţionează enzimatic asupra F X, activîndu-l (F Xa).

2. Calea intrinsecă: **a)** activarea factorilor de contact se face de către suprafeţe neendoteliale (strat subendotelial, ateroame, proteze valvulare, sticlă). Factorii de contact sînt F XII, kininogenul cu greutate mare, PK, F XI.

b) Cascada enzimatică: are o cinetică mai lentă. F XIa acţionează enzimatic asupra F IX, activîndu-l. F IXa se fixează pe FP_3 şi formează un complex cu F VIII:C. Acest complex este în măsură să activeze F X, fixat la rîndul său pe fosfolipid.

3. Calea comună: F Xa, în prezenţa F V şi a ionilor de calciu, scindează protrombina în mai multe fragmente dintre care unul este trombina activă.

III. FIBRINFORMAREA: are loc în trei etape. Fibrinogenul este compus din 3 lanţuri polipeptidice (Aα, Bβ, γ), unite între ele prin punţi disulfidice. Trombina îndepartează peptidele A şi B situate la capetele lanţurilor Aα şi Bβ, formîndu-se

Scanned with OKEN Scanner

astfel **monomerii de fibrină** care, în etapa următoare, vor polimeriza spontan prin formarea de **punţi de hidrogen** între lanţuri. **Polimerii** astfel formaţi sînt instabili. Sub acţiunea factorului stabilizatoral fibrinei (F XIII) se creează **legături covalente stabile** între monomerii de fibrină. F XIII se activează în prezenţa trombinei şi Ca^{++}, avînd deci rolul de a "vulcaniza" reţeaua de fibrină.

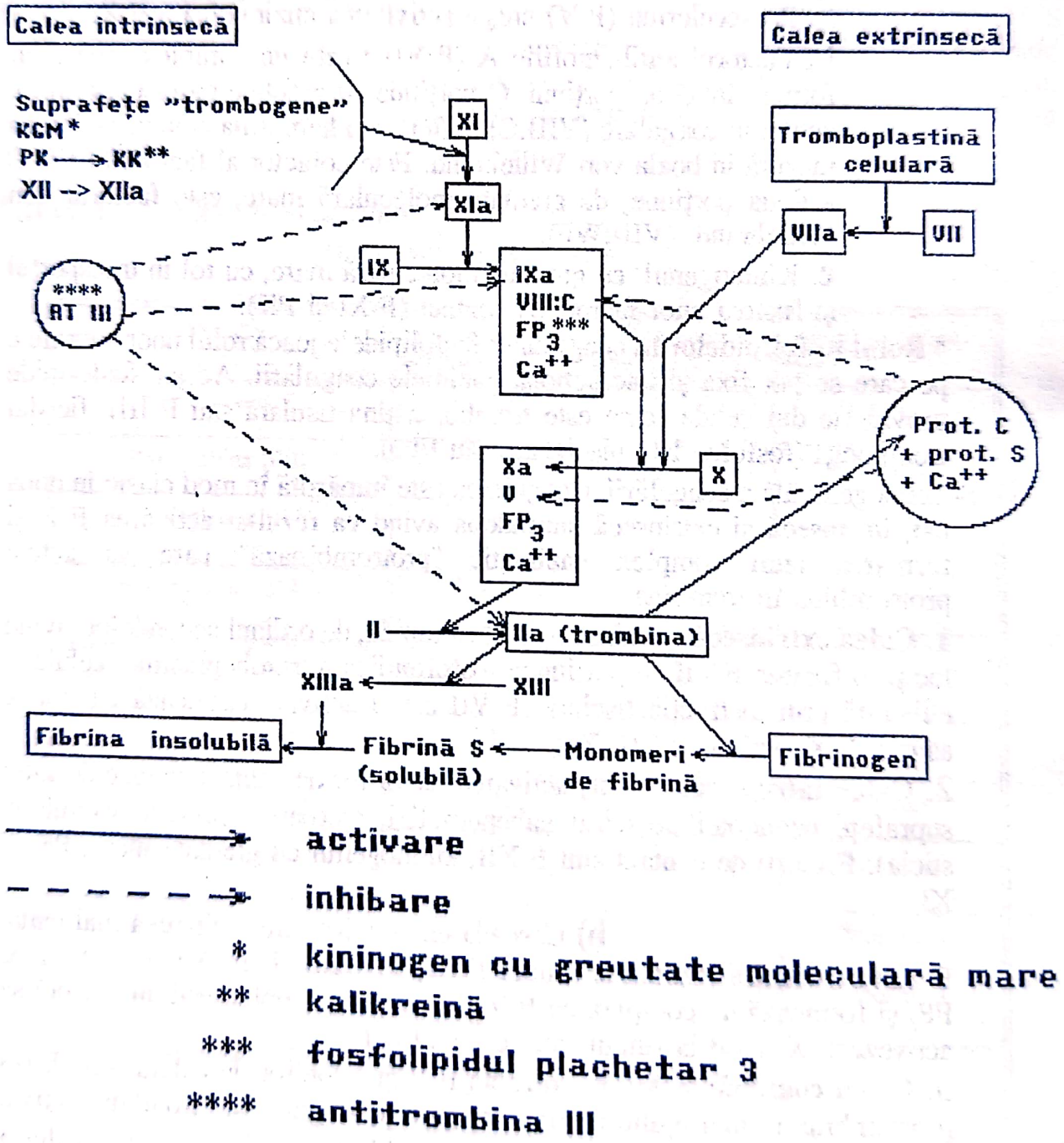


Fig.1 *Schema generală a coagulării*

Scanned with OKEN Scanner

IV. REGLAREA COAGULĂRII are loc prin intervenţia inhibitorilor naturali antitrombina III (AT III), a proteinei C şi a cofactorului său, proteina S. AT III este inhibitorul cel mai important, capabil să inhibe, pe lîngă trombină şi F X, F IX, F XII. Proteina C, protează dependentă de vitamina K, activată de trombină în prezenţa proteinei S (dependentă şi ea de vitamina K) inhibă factorii VIII:C şi V. Un rol important îl joacă ficatul care degradează factorii activaţi ai coagulării.

8.2.2. EXPLORAREA COAGULĂRII

I. *Reguli generale privind recoltarea probelor:*

a. garoul trebuie ţinut cît mai puţin timp posibil

b. primele picături de sînge conţin tromboplastină, trebuind eliminate

c. anticoagulantul de elecţie folosit este citratul de sodiu

d. eprubetele să fie din plastic sau sticlă siliconată

II. *Explorarea coagulării pe calea extrinsecă:*

1. Timpul Quick (TQ) sau timpul de protrombină; se face prin adăugarea de tromboplastină şi calciu la plasma citratată. Normal 12-16s, mai corectă fiind exprimarea faţă de o plasmă martor ca procent de activitate (normal 70-100%) fie ca raport TQ studiat: TQ martor ≤ 1,2. TQ este prelungit în deficitul factorilor I, II, V, VII, IX, în hepatopatii cu insuficienţă de sinteză hepatică, în tratament cu antivitamine K (AVK). TQ prelungit cu ceilalţi timpi de coagulare normali se întîlneşte însă numai în deficitul de F VII.

2. Dozarea directă sau indirectă a factorilor implicaţi prin metode enzimatice, imunologice sau prin utilizarea unor plasme standard deficitare în factorii de studiat.

III. *Explorarea coagulării pe calea intrinsecă:*

1. Timpul Howell: se face prin adăugarea de calciu la plasma citratată. Este un test global, valorile normale fiind între limite relativ largi, 1,5-2,5 min. Este puţin sensibil la deficitele minore şi poate fi influenţat de anomaliile trombocitului.

2. Timpul de cefalină + activator sau timpul de tromboplastină parţială (TCA sau TTP) se face prin adăugarea la plasma citratată de fosfolipide (cefalină) şi a unui activator (caolin, etc.). Valorile normale sînt între 30-50s, dar mai corect se face interpretarea faţă de un martor; în mod normal TTP de studiat nu trebuie să depăşească cu mai mult de 10 s TTP martor. E prelungit în deficitul F VIII, IX, XII, XI, X, V, II, I, în hepatopatii, în tratament cu heparină, şi în mai mică măsură în tratamentul AVK.

3. Dozarea factorilor implicaţi, prin metodele sus-menţionate.

IV. *Explorarea fibrinformării:*

1. Timpul de trombină (TT) reprezintă timpul necesar coagulării unei plasme citratate la adăugarea de trombină şi calciu. Valori normale în jur de 20 s. Este prelungit în hipo- şi disfibrinogenemii, în prezenţa produşilor de degradare ai fibrinei şi în tratament cu heparină.

Scanned with OKEN Scanner

2. Timpul de reptilază. Trombina este înlocuită de reptilază, enzimă care nu este sensibilă la acţiunea heparinei.

3. Dozarea fibrinogenului. Există mai multe metode, cronometrică, imunologică etc. Valoarea normală este de 200-400 mg/dl.

4. Testele de solubilitate a cheagului: în prezenţa unui deficit de F XIII cheagul de fibrină este solubil în uree sau acid monocloracetic. Există de asemenea metode imunologice de dozare a F XIII.

O explorare iniţială corectă a coagulării trebuie să acopere calea intrinsecă, calea extrinsecă, calea comună şi fibrinformarea. În general se interpretează coroborat TTP, TQ şi TT, după cum urmează:

Timp de tromboplastină parţial (TTP)	Timp Quick (TQ)	Timp de trombină (TT)	Interpretare
N	↗	N	Deficit F VII, sau inhibitor specific al F VII
↗	N	N	Deficit în F XII, XI, VIII:C, IX, PK Kininogen
↗	↗	N	Anomalie pe calea comună sau a mai multor factori cu excepţia fibrinformării
↗	↗	↗	Anomalie a fibrinformării

8.3. FIBRINOLIZA

Este un proces fiziologic care are ca scop îndepărtarea cheagului de fibrină, de fapt a tuturor depozitelor de fibrină ce se pot forma în organism. Liza fibrinei este un proces enzimatic realizat de plasmină, forma activată a plasminogenului. Reglarea activării fibrinolizei are loc prin jocul activatorilor şi inhibitorilor fibrinolizei.

8.3.1. FIZIOLOGIA FIBRINOLIZEI

Proteinele care intervin în fibrinoliză sînt:

A. *Plasminogenul*, este o glicoproteină produsă în ficat, cu concentraţie plasmatică de aproximativ 20 mg/dl, cu timp de înjumătăţire de 2 zile. Prin scindarea

Scanned with OKEN Scanner

plasminogenului sub influenţa activatorilor ia naştere plasmina, enzimă care poate degrada fibrinogenul, fibrina şi în mai mică măsură F VIII şi V.

B. *Activatorii plasminogenului.*

1. Activatorii fiziologici:

a. activatorul tisular (tPA). Este produs şi stocat în endotelii şi eliberat sub influenţa unor stimuli (anoxia, staza, adrenalina, vasopresina); tPA este inactiv în stare nativă, avînd nevoie de prezenţa filamentelor de fibrină pentru activare. Astfel, tPA îşi exercită acţiunea doar unde există fibrină.

b. Urokinaza (activatorul de tip urinar - uPA). Este sintetizată sub formă de proenzimă, prourokinaza, de către celulele epiteliului renal şi de cel al căilor urinare, macrofage, endoteliul vascular, mucoasa gastrică. Sub acţiunea plasminei şi kalikreinei, se transformă în forma activă, urokinaza, capabilă de a activa plasminogenul.

Atît tPA cît şi urokinaza şi prourokinaza se sintetizează la ora actuală în industria farmaceutică, constituind forme de tratament trombolitic.

2. Activatori nefiziologici:

a. Streptokinaza, obţinută din culturi de streptococ beta hemolitic, se fixează pe plasminogen, scoţînd în evidenţă centrul activ. Spre deosebire de tPA, activează sistemic fibrinoliza.

C. *Inhibitorii fibrinolizei.*

1. Inhibitorii fiziologici:

a. antiplasminele: sînt alfa$_2$antiplasmina ($\alpha_2 AP$), cu acţiune rapidă şi alfa$_2$macroglobulina cu acţiune lentă ($\alpha_2 M$).

b. inhibitorii activatorilor plasminogenului (PAI): sînt PAI$_1$, produs de endotelii şi ficat (care este o antiprotează de tip serpinic din aceeaşi familie cu α_2AP şi AT III) şi PAI$_2$ produs exclusiv de placentă în trimestrul 3 de sarcină.

2. Inhibitorii utilizaţi terapeutic sînt *aprotinina* (Trasylol), extrasă din organe, o polipeptidă capabilă de a neutraliza diverse enzime (plasmina, tripsina, kalikreina) şi produşi chimici cum sînt *acidul epsilonaminocaproic* (EACA) şi *acidul tranexamic* (AMCHA), molecule capabile de a se fixa pe plasminogen, prevenind astfel legarea acestuia de fibrină.

Plasmina îşi exercită acţiunea de degradare asupra fibrinogenului şi fibrinei, rezultînd produşii de degradare ai acestor substanţe (PDF). Aceşti produşi exercită o acţiune inhibitorie asupra formării fibrinei şi asupra agregării plachetare.

Scanned with OKEN Scanner

8.3.2. EXPLORAREA FIBRINOLIZEI

1. *Teste globale:*

   a. timpul de liză al cheagului de sînge diluat (diluţia atenuează acţiunea inhibitorilor). Valorile normale sînt între 150-300 min.

   b. timpul de liză al euglobulinelor sau testul von Kaulla: valori normale peste 3 ore.

   c. timpul de liză al cheagului nediluat: din cauza prezenţei în exces a inhibitorilor în sîngele integral, acest test nu este relevant decît în deficitul sever de α_2AP Normal este peste 24 ore.

2. *Factorii implicaţi în fibrinoliză* pot fi dozaţi specific sau imunologic.

3. *Teste indirecte*

   a. scăderea fibrinogenului plasmatic poate semnifica o eliberare masivă de plasmină.

   b. timpul de trombină şi reptilază sînt prelungite în cazul prezenţei PDF.

   c. dozarea PDF serici. Valori normale mai mici de 10 ng/ml. Detectarea PDF de tip D-dimeri, care iau naştere exclusiv din liza fibrinei stabilizate, este în măsură să demonstreze un proces de fibrinoliză şi nu de fibrinogenoliză.

8.4. ANOMALIILE HEMOSTAZEI PRIMARE

Constau în purpurele vasculare, anomaliile cantitative şi calitative ale trombocitilor şi boala von Willebrand.

8.4.1. PURPURELE VASCULARE sînt legate de o afectare a peretelui vascular prin defect anatomic congenital, prin mecanism imunologic, infecţios, sau, de multe ori, prin mecanism necunoscut.

8.4.1.1. TELEANGIECTAZIA FAMILIALĂ HEMORAGICĂ (BOALA RENDU-OSLER)

Este o boală cu transmitere autosomal dominantă. Anatomopatologic, peretele capilarelor şi cel al venulelor este redus la un singur strat de celule endoteliale care acoperă membrana bazală. Aceste vase sînt dilatate teleangiectatic şi se pot rupe dînd naştere la hemoragii.

DATE CLINICE

Teleangiectaziile sînt leziuni de 1-3 mm diametru, de culoare roşie care cresc în dimensiuni atingînd maximum la 40-50 ani. Ele sînt evidente la nivelul tegumentelor şi mucoaselor (pometii obrajilor, buze, limbă) dar există şi la nivelul viscerelor. Leziunile de la nivelul mucoasei nazale determină epistaxis, cele de la nivelul mucoasei bronşice - hemoptizii, cele de la nivelul mucoasei tubului digestiv

Scanned with OKEN Scanner

determină hemoragii digestive insesizabile, care în timp duc la anemie feriprivă. Leziunile hemangiomatoase hepatice pot duce în timp la ciroza hepatică. În 10% din cazuri se întîlnesc fistule arteriovenoase pulmonare, care pot cauza, dacă pierderile de sînge nu sînt mari, o poliglobulie secundară hipoxiei şi apariţia degetelor hipocratice. Uneori se asociază cu rinichiul polichistic şi cu anevrisme cerebrale.

DATE DE LABORATOR

Evidenţiază o anemie feriprivă, variabilă ca intensitate.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face cu nevii rubini din ciroza hepatică, cu petele din polipoza familială Peutz Jegers (aici petele sînt brune şi au o dispoziţie perioralã), cu sindromul CREST (calcinoza, sindrom Raynaud, disfuncţie esofagiană, sclerodactilie, teleangiectazii).

TRATAMENTUL

Constă în asigurarea hemostazei locale prin compresiune, hemostatice locale, electrocoagulare (cauterizare în epistaxisurile repetate), fotocoagulare cu LASER, excizie a leziunii sîngerînde sau a anevrismului arteriovenos pulmonar. Ca şi tratament de lungă durată se administrează trofice capilare. Se face tratamentul anemiei feriprive cu preparate de fier, boala Rendu-Osler fiind una din indicaţiile terapiei cu fier pe cale parenterală.

8.4.1.2. PURPURE VASCULARE IMUNOLOGICE ŞI IMUNOALERGICE

A. Purpure asociate cu anomalii ale imunoglobulinelor. În acest caz purpura face parte din tabloul unor afecţiuni care implică prezenţa unor imunoglobuline policlonale sau monoclonale anormale, cum sînt colagenozele, unele limfoproliferări maligne (mai ales macroglobulinemia WALDENSTRÖM), crioglobulinemii apărute în cadrul unor infecţii virale acute.

DATE CLINICE

Purpura este de cele mai multe ori peteşială, rareori echimotică. Leziunile sînt mai frecvente la nivelul gambelor. În pusee, se pot extinde la nivelul coapselor şi abdomenului. Leziunile se pot agrava la efort sau, în cazul crioglobulinemiilor, la frig. Uneori, în afara erupţiilor, există şi alte fenomene: artralgii, mialgii, parestezii, edeme. În crioglobulinemii pot apare fenomene Raynaud şi chiar necroze cutanate.

Scanned with OKEN Scanner

Se observă, bineînţeles, simptomatologia specifică bolii de bază. Uneori se poate asocia şi o atingere viscerală (nefropatie glomerulară sau tubulară) sau fenomene neurologice (neuropatie periferică).

DATE DE LABORATOR

Se poate pune în evidenţă o hipergammaglobulinemie, de obicei policlonală, IgG, IgA sau IgM. În cazul limfoproliferărilor maligne, imunoglobulinele sînt de obicei monoclonale. Se poate, de asemenea, evidenţia, calitativ sau cantitativ, o crioglobulinemie. Detectarea factorilor reumatoizi prin reacţiile LATEX şi WAALER-ROSE este posibilă.

EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, TRATAMENT

De cele mai multe ori acestea sînt legate de boala de bază. Evoluţia purpurei în sine este, de obicei, benignă. Este esenţială urmărirea funcţiei renale. Corticoterapia poate ameliora sau chiar duce la dispariţia purpurei. În rest, tratamentul este al bolii de bază.

B. Purpura reumatoidă (purpura SCHONLEIN-HENOCH sau vasculita prin leucocitoclazã). Apare la copii înainte de vîrsta de 15 ani, rar la adulţi.

ETIOLOGIE SI FIZIOPATOLOGIE

Nu sînt clar elucidate. Modificările histopatologice la nivelul leziunilor cutanate sînt nespecifice, cu excepţia unor depuneri de IgA decelabile prin imunofluorescenţă. A fost incriminat şi rolul sensibilizării la antigenele streptococice sau la anumite medicamente.

DATE CLINICE

Este caracterizat prin purpură cutanată, artrite şi manifestări gastrointestinale. Purpura, maculopeteşială apare la nivelul gambelor, simetric, în special pe faţa anterioară. Evoluează în pusee de una pînă la citeva zile. Manifestările articulare sînt de tip artralgic sau chiar artritic şi pot precede purpura sau pot apare concomitent sau după aceasta. Manifestările abdominale sînt sub formă de dureri colicative, uneori vărsături, diaree, rareori hematemeze, melenă. La aceste fenomene se pot adăuga febra, afectarea renală cu edeme, hematurie, proteinurie. Leziunile renale de tip glomerulonefrită focală sau nefropatie glomerulară difuză extracapilară sînt mai frecvente la vîrstele cele mai tinere.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUŢIE, TRATAMENT

Este benignă, purpura vindecîndu-se spontan. Prognosticul este rezervat la cazurile cu leziuni renale. Corticoterapia în doze medii scoate rapid bolnavul din puseu. În cazurile cu ASLO pozitiv se asociază Penicilină, iar dacă se decelează o alergie medicamentoasă se suprimă medicamentul presupus alergizant. În formele refractare se pot încerca antimalaricele de sinteză.

8.4.1.3. PURPURELE VASCULARE INFECŢIOASE

Trebuie suspectate atunci cînd purpura apare într-un context febril cu stare generală alterată. În septicemiile grave, complicate cu un sindrom de coagulare intravasculară diseminată (CID) purpura este asociată şi cu trombopenie şi consum de factori de coagulare.

A. Purpura fulminantă meningococică: apare în cadrul unei meningite sau a unei septicemii cu meningococ, purpura fiind uneori revelatoare.

DATE CLINICE

Debutul este brutal la un copil pînă atunci sănătos. Evoluţia este de obicei cu agravare rapidă. Purpura are deobicei un caracter echimotic, necrotic şi este diseminată. Nu există hemoragii mucoase sau viscerale. Poate apare comă, torpoare, uneori convulsii, sindrom meningeal. Frecvent poate apare CID, cu leziuni necrotice ale extremităţilor.

DATE DE LABORATOR

Pe lîngă evidenţierea germenului din sînge, l.c.r. sau leziuni cutanate, se poate evidenţia un sindrom de CID. În cazurile necomplicate însă, explorarea hemostazei este normală.

TRATAMENT

Este de urgenţă, cu tratament deşocant, antipiretic, heparină şi plasmă proaspătă în caz de CID, antibiotice (Ampicilină), corticoterapie.

B. Septicemia stafilococică: are ca particularitate faptul că purpura este centrată de o pustulă din care se prelevează material pentru examenul bacteriologic.

C. In bolile infecţioase eruptive (varicelă, rujeolă, scarlatină): trebuie deosebit exantemul caracteristic, apărut prin hipersensibilitate vasculară, de purpura hemoragică gravă, însoţită de CID, ce poate apare rar în aceste boli.

D. In edocardita infecţioasă: purpura are o localizare particulară, conjunctival, supraclavicular, fiind utilă în diagnosticul unui pacient febril, cu suflu cardiac.

Scanned with OKEN Scanner

8.4.1.4. PURPURE VASCULARE DE CAUZE DIVERSE

1. Purpura vasculară din cadrul amiloidozei.

2. Purpura senilă, datorată atrofiei ţesuturilor cutanate şi subcutanate.

3. Purpura survenită în cadrul unei corticoterapii prelungite.

4. Purpura vasculară din scorbut.

5. Purpura asociată unei staze venoase, mai frecvent la nivelul gambelor, sub formă de pete brune, punctate de elemente purpurice şi zone depigmentate.

8.4.2. TROMBOCITOPENIILE

Se vorbeşte de trombocitopenii (sau trombopenii) atunci cînd trombociţii se găsesc la valori sub 150.000/mm^3. Deşi sindromul hemoragipar apare în general abia sub 50.000/mm^3, orice trombopenie trebuie investigată.

Din punct de vedere al mecanismelor prin care se poate ajunge la o trombopenie, distingem:

1. Trombopenii centrale, prin producţie insuficientă, care apar fie în cadrul unui sindrom de insuficienţă medulară (anemie aplastică, leucemii, tratament mielosupresiv, invadare medulară a unor tumori solide), fie în cadrul unui sindrom dismielopoietic, anemie Biermer etc. Rar apare izolat aplazia sau displazia megacariocitară pură.

2. Trombopenii periferice prin: hiperdistrucţie periferică, de obicei imunologică, sechestrare într-o splină mărită, sau consum exagerat, ca în CID.

DATE CLINICE

Tulburările clinice în trombocitopenii apar în general la valori sub 50.000/mm^3 şi constau în sindrom hemoragipar cutanat (peteşii, echimoze), mucos (epistaxis, gingivoragii). Hemoragiile viscerale sînt mai puţin frecvente şi se concretizează prin menometroragii şi hemoragii digestive.

DATE DE LABORATOR

Consecinţele trombopeniei asupra hemostazei sînt variabile, interesînd mai ales hemostaza primară. Testele de coagulare sînt în general normale, cu excepţia unui timp Howell prelungit în trombopeniile severe. Timpul de sîngerare şi rezistenţa capilară sînt constant modificate la sub 50.000 trombociţi pe mm^3, inconstant între 50 şi 100.000 iar peste 100.000 se mai poate eventual decela o rezistenţă capilară scăzută.

8.4.2.1. PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ (PTI)

Diagnosticul de PTI este un diagnostic de excludere. PTI s-ar defini ca o trombopenie cîştigată, avînd ca mecanism distrugerea exagerată în periferie a

Scanned with OKEN Scanner

trombocitilor, distrugere mediată autoimun prin anticorpi antiplachetari. Apare mai des la copii, unde şi îmbracă o formă particulară, dar şi la adulţi, mai des la femei, rar la bătrîni.

ETIOLOGIA

Este necunoscută, se ia în discuţie rolul infecţiilor virale, mai ales la copii.

DATE CLINICE

Debutul este brusc, rapid progresiv, fără alte simptome. Obiectiv se observă purpură cutaneomucoasă, rar polul inferior al splinei palpabil. Existenţa unei purpure generalizate, a bulelor hemoragice pe mucoasa bucală, a unor hemoragii retiniene vizibile la examenul fundului de ochi, denotă un risc crescut de hemoragii viscerale, cea mai periculoasă fiind hemoragia cerebrală.

DATE DE LABORATOR

Hemograma indică o trombopenie importantă, sub 50.000/mm^3, putîndu-se atinge cifre de 5.000/mm^3 sau chiar mai puţin. La examenul frotiului se observă rari trombociţi, fără anomalii ale hematiilor sau leucocitelor. Anemia este de regulă absentă. Testele de explorare a hemostazei denotă o coagulare plasmatică normală, TH putînd fi prelungit. Timpul de sîngerare (TS) este prelungit în proporţii variabile. În prezenţa unei trombopenii severe este inutilă şi chiar periculoasă efectuarea TS. Medulograma este normală sau relevă o hiperplazie megacariocitară. Alte teste sînt menite să excludă alte afecţiuni. Astfel, probele hepatice sînt normale, testele pentru serodiagnosticul unor infecţii virale (rubeola, HIV) sînt negative, testul Coombs negativ, anticorpii antinucleari, anti-ADN, absenţi. Detectarea anticorpilor antitrombocitari se face prin imunofluorescenţă sau prin estimarea concentraţiei lor prin metoda Dixon. Aceste metode nu sînt apanajul unui laborator obişnuit şi de obicei nu sînt necesare pentru diagnostic. Evidenţierea duratei de viaţă scăzute a trombocitilor prin metode radioizotopice este de asemenea rar utilizată.

EVOLUŢIA

Distingem trei forme evolutive: *PTI acută*, care apare la copii, cu evoluţie benignă de aproximativ 2-3 săptămîni, *forma subacută*, cu vindecare în cîteva luni, *forma cronică* cu evoluţie mai mult de 10-12 luni, fără remisiune spontană. Boala este în general benignă, trombopenia fiind bine suportată. În aproximativ 5% din cazuri apare decesul ca urmare a unor hemoragii cerebrale, pe fondul unor trombopenii severe (sub 30.000/mm^3).

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Este esenţial, PTI fiind un diagnostic de excludere. Trebuie excluse afecţiunile care au ca manifestare secundară trombopenia:

1. În caz că medulograma este anormală trebuie excluse: anemia aplastică, sindroamele mielodisplazice, leucemiile acute şi cronice, aplazia toxică sau postchimioterapie.
2. În caz că medulograma este normală trebuie luate în discuţie alte cauze de trombopenie periferică:

   a. hipersplenismul; în acest caz se asociază trombopeniei splenomegalia, leucopenia, anemia; survine des în cadrul unui sindrom de hipertensiune portală.

   b. infecţiile virale actuale sau recente: oreionul, rubeola, rujeola, mononucleoza infecţioasă. Aspectul şi evoluţia în aceste cazuri este similară cu cel din PTI. Trombopeniile din infecţia cu HIV (SIDA) au prognostic grav.

   c. Alergiile medicamentoase se iau în discuţie în trombopeniile apărute după chinidină, chinină, sulfamide, rifampicină, heparină, cimetidină, digoxină. Constatarea unei trombopenii impune întreruperea tratamentului.

   d. Trombopenii în cadrul unor boli imune: în lupusul eritematos sistemic poate fi simptomul inaugural, asociindu-se uneori cu un anticoagulant circulant tip antiprotrombinază (lupus anticoagulant). Asocierea unei trombopenii cu o anemie hemolitică autoimună (sindrom Evans), impune căutarea unei colagenoze sau a unei limfoproliferări maligne. După transfuzii masive sau după o aloimunizare poate apare de asemenea o trombopenie.

   e. Trombopeniile prin hiperconsum apar în cadrul unui sindrom de CID sau în purpura trombotică trombocitopenică (PTT).
3. La copii o trombopenie pune probleme speciale de diagnostic diferenţial. Trombopenia poate apare şi în:

   a. sindroame ereditare rare cum este sindromul May-Hegglin caracterizat prin prezenţa unei trombopenii moderate asimptomatice şi prezenţa unor incluziuni specifice în neutrofile (corpii Dohle); sindromul Wiscott-Aldrich care apare la băieţi, asociind trombopenie, eczeme, infecţii repetate.

   b. Trombopeniile neonatale pun probleme deosebite, ele putînd fi infecţioase (în septicemii, toxoplasmoze, rubeolă, herpes), toxice (în caz de consum matern de tiazide), prin transmitere pasivă de autoanticorpi în cazul unei mame cu lupus sau prin aloimunizare fetomaternală

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

La debutul bolii, în general, se iau în discuţie:

a. Abţinerea de la un tratament specific, observaţia şi tratamentul simptomatic. Această atitudine se ia în prezenţa unei trombopenii moderate şi a unui sindrom hemoragic exclusiv cutanat (purpură uscată), în absenţa hemoragiilor pe mucoase (purpură umedă). Această atitudine este justificată de frecvenţa mare a vindecărilor spontane.

b. În cazul apariţiei hemoragiilor pe mucoase sau cînd valorile trombocitilor sînt constant scăzute (<40.000/mm^3) se începe corticoterapia în doze de 1-1,5 mg/kgc/zi. Corticoterapia are efectul de a scădea sinteza de anticorpi şi de a inhiba macrofagele. În caz de răspuns terapeutic, numărul de trombociţi începe să crească după 5-20 zile. Dacă numărul de trombociţi se normalizează, se scade doza de Prednison cu 10 mg/săpămînă după care se întrerupe tratamentul. Se obţin astfel remisiuni în aproximativ 20% din cazuri.

c. Dacă bolnavul nu răspunde la corticoterapie, dacă după un răspuns iniţial reapare trombopenia sau dacă are contraindicaţii pentru corticoterapie se impune splenectomia. De obicei trombocitoza creşte imediat după clamparea arterei splenice, iar în două săptămîni depăşeşte valorile normale. Dacă după 24-48 ore se produce hiperplachetoză se poate aprecia că rezultatul va fi de durată; dacă valorile în acest interval sînt doar la limita inferioară a normalului (100-150.000/mm^3), efectul obţinut prin splenectomie sigur nu va fi de lungă durată. Prin splenectomie se îndepărtează locul de distrugere, "abatorul" trombocitelor, dar în acelaşi timp scade şi producţia de anticorpi antiplachetari, limfocitele din splină fiind una din sursele de producere a acestor anticorpi.

d. Dacă splenectomia este contraindicată sau în caz de eşec, se fixează doza minimă de Prednison care să menţină trombociţii la valori peste 30-50.000/mm^3 sau se încearcă alte mijloace terapeutice:

- perfuzii lente (3-8h) cu Vincristin sau Vinblastin, în scopul "blocării" macrofagelor, ştiut fiind că alcaloizii de Vinca Roseea se fixează pe structurile microtubulare ce intră în structura citoscheletului acestor celule
- imunosupresoare: Azatioprina (Imuran) sau Ciclofosfamidă
- steroizi anabolizanţi (Danazol)
- doze mari de imunoglobuline intravenos timp de 5 zile pentru blocarea receptorilor macrofagici pentru Fc al imunoglobulinelor. În ultimul timp s-au obţinut rezultate bune cu imunoglobulinele anti- Rhesus la bolnavii Rh pozitivi, dar cu preţul unei hemolize uşoare.

e. în caz de urgenţe (hemoragii mucoase severe sau hemoragii la nivelul SNC) se administrează 100 mg Prednison, apoi, cîte 25 mg la 6 ore, combinat cu transfuzii de trombociţi, cîte 6 unităţi la 6 ore, eventual Vincristin, în perfuzie, 2 mg. Se discută de asemenea administrarea unor megadoze de corticoizi parenteral

Scanned with OKEN Scanner

(metilprednisolon). În caz de hemoragii masive, necontrolabile prin aceste mijloace, se face splenectomie de urgenţă sau, dacă există contraindicaţii, imunoglobuline intravenos în doze mari, timp de 4-5 zile, ± masă trombocitară. Uneori se obţin rezultate bune după plasmafereză.

f. Probleme deosebite pune tratamentul PTI în sarcină. Anticorpii tip IgG trec bariera placentară şi pot determina trombopenie la făt. Secţiunea cezariană ar fi benefică pentru nou-născut dar potenţial periculoasă pentru mamă. Astfel, se administrează timp de 10-14 zile înainte de data probabilă a naşterii, 20-30 mg Prednison pe zi. După ruptura membranelor se recoltează sînge fetal din vena scalpului; dacă numărul de trombociţi este sub 50.000/mm^3 se indică secţiunea cezariană.

8.4.2.2. PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ (sindromul MOSKOVITZ, PTT)

Boala se defineşte ca o agregare reversibiă, diseminată, a trombociţilor, ce apare mai ales la adolescenţi şi la tineri.

ETIOLOGIA

Etiologia este necunoscută.

FIZIOPATOLOGIE

Mecanismul bolii este incomplet elucidat. Se discută rolul unui deficit în prelucrarea şi inactivarea multimerilor hiperreactivi ai factorului von Willebrand. De asemenea, se implică un deficit al activatorului tisular al plasminogenului (tPA) la nivelul endoteliilor. Rezultatul este formarea unor agregate plachetare diseminate, cu obstruarea vaselor mici şi hipoxie în zonele interesate, indiferent de mecanismul de producere.

DATE CLINICE

Simptomele se caracterizează prin paloare, icter, purpură peteşială, hemoragii pe mucoase, fenomene cerebrale tranzitorii (confuzie, halucinaţii, delir, pareze, paralizii, dislalie, afazie). La unii bolnavi se pot constata şi dureri abdominale, greţuri, vărsături, hepatosplenomegalie.

DATE DE LABORATOR

Laboratorul relevă o anemie hemolitică microangiopatică, Coombs negativă, apariţia în tabloul sangvin al schizocitelor, trombopenie prin consum, uneori leucocitoză. Uneori poate apare şi insuficienţă renală cu retenţie azotată.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Principalul mijloc terapeutic constă în administrarea de plasmă proaspătă după efectuarea plasmaferezei. Se mai utilizează corticoterapia, antiagregantele plachetare şi alcaloizii de VINCA ROSEEA. Introducerea tratamentului cu plasmă a adus remisiuni de lungă durată într-o boală care anterior avea o mortalitate de 60-80%.

8.4.2.3. SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC GASSER

Apare mai ales la sugari şi copii sub 6 ani. Pune aceleaşi probleme de ordin etiopatogenetic ca şi afecţiunea precedentă. Se manifestă în principal prin anemie hemolitică microangiopatică şi insuficienţă renală. Trombopenia şi manifestările neurologice survin mai rar decît în PTT. În urină se constată proteinurie marcată, hemoglobinurie. Leziunile interesează mai ales glomerulii renali la nivelul cărora se constată depunerea de materiale PAS pozitiv format mai ales din fibrină şi trombociţi. Tratamentul este similar cu cel din PTT.

8.4.3. TROMBOPATIILE

Sînt anomalii rare, în care alterări specifice în structura plachetelor duc la tulburări funcţionale trombocitare în aderare, agregare, secreţie.

A. *Trombopatii ereditare*

1. Boala BERNARD SOULIER: este o boală cu transmitere autosomal recesivă. Defectul constă în absenţa GP I de la nivelul membranelor plachetare, ceea ce duce la un deficit de aderare. In vitro, se traduce printr-un deficit de agregare la ristocetină care, spre deosebire de boala von Willebrand, nu se corectează cu plasmă normală. Se poate asocia cu o trombopenie moderată, cu un volum ceva mai mare al trombociţilor. Clinic, din primele luni de viaţă, apar hemoragii cutaneomucoase care se atenuează cu vîrsta.

2. Trombastenia GLANZMAN: este tot o boală cu transmitere autosomal recesivă în care defectul genetic constă din lipsa complexului GP IIb/IIIa din membrana plachetară. Alterările funcţionale sînt reprezentate de lipsa fixării fibrinogenului, lipsa retracţiei cheagului, deficit în agregarea la ADP, colagen, trombină. Se manifestă clinic prin purpură cutaneomucoasă ce apare în primele luni de viaţă şi se atenuează cu vîrsta.

3. Boala rezervorului de stocare (storage pool disease): are două variante:

- boala granulelor alfa: există un deficit al granulelor alfa care, în mod normal, stochează factorul de creştere derivat din trombociţi (PDGF). Eliberarea continuă, în această boală, a PDGF duce la grade diferite de fibroză medulară, cu apariţia pe frotiu a unor plachete mari, de culoare gri
- boala granulelor dense (delta): deficitul de stocare al ADP, ATP, serotonină, duce la un deficit în agregarea la colagen.

Scanned with OKEN Scanner

4. Anomalia de tip aspirinic: defectul constă în deficitul enzimelor implicate în sinteza prostaglandinelor. Un astfel de defect apare şi după aspirină. Sînt diminuate agregarea la colagen şi acid arahidonic.

B. *Trombopatii cîştigate:* defecte funcţionale plachetare apar şi în cadrul unor boli cum sînt sindroamele mieloproliferative, sindroamele mielodisplazice, purpurele trombocitopenice, anemia Biermer, cardiopatiile congenitale, insuficienţa renală, post tratament cu aspirină, antiinflamatoare, etc.

Ca principii de tratament, în anomaliile funcţionale trombocitare, se contraindică antiagregantele plachetare, iar la cei cu boala rezervorului de stocare, se poate utiliza crioprecipitatul de globulină antihemofilică sau un derivat de vasopresină numit 1-deamino-8-D-argininvasopresina (DDAVP). În caz de urgenţă se poate face apel la transfuziile de trombociţi.

8.4.4. BOALA VON WILLEBRAND

Este o afecţiune congenitală definită printr-o anomalie cantitativă sau calitativă a factorului VIII von Willebrand (VIII:WF).

Este o afecţiune relativ frecventă, al cărui mod de transmitere este autosomal dominant.

FIZIOPATOLOGIE

VIII: WF este o glicoproteină produsă de megacariocite şi endotelii. În sîngele circulant este asociat într-un complex cu VIII: C, avînd probabil şi rol de proteină transportoare pentru acesta. Din această cauză, deficitul de VIII:WF este însoţit de un deficit variabil de VIII:C. Factorul von Willebrand joacă un rol esenţial în aderarea plachetelor de straturile subendoteliale, servind ca "lipici" între aceste straturi şi GP I plachetară. Această activitate este dată de forma polimerizată a VIII:WF, multimeri cu greutatea moleculară între 1 şi 20 $\times 10^6$D. Deficitul din boala von Willebrand poate interesa atît sinteza factorului cît şi polimerizarea.

DATE CLINICE

Boala se manifestă prin epistaxis, metroragii severe, echimoze şi hematoame, rar hemoragii digestive. Caracteristice sînt hemoragiile retroamigdaliene.

DATE DE LABORATOR

Relevă un timp de sîngerare prelungit, un deficit la agregarea cu ristocetină (care se corectează cu plasmă normală), adezivitate scăzută, scăderea antigenului legat de factorul VIII (VIIIR:Ag), scăderea uneori a activităţii VIII:C. Prin imunelectroforeză bidimensională se poate aprecia prezenţa sau absenţa formelor cu mobilitate lentă corespunzînd multimerilor.

S-au descris două forme de boală von Willebrand:

- **tipul I:** cu lipsa completă a VIII:WF şi activitatea VIII:C sub 5%

Scanned with OKEN Scanner

- **tipul II:** în care deficitul este în polimerizarea VIII:WF, lipsind multimerii cu greutate mare. Tipul II a fost subdivizat în IIA (în care multimerii lipsesc atît în plasmă cit şi în plachete) şi tipul IIB (în care multimerii sînt prezenţi în plachete).

TRATAMENT

În formele uşoare se administrează DDAVP la care se asociază, în caz de hemoragii sau intervenţii sîngerînde, un antifibrinolitic (EACA). EACA este contraindicat în hemoragiile din cavităţi închise. În formele mai severe se recurge la administrarea de crioprecipitat de globulină antihemofilică sau de concentrat de factor VIII.

8.5. ANOMALIILE COAGULĂRII

8.5.1. DEFICITELE CONGENITALE IN FACTORI DE COAGULARE

Generalităţi:

1. Aceste deficite sînt congenitale, rare, majoritatea cu transmitere autosomal recesivă, interesînd de obicei un singur factor.
2. Aceste deficite cauzează hemoragii care apar din prima copilărie şi a căror intensitate este proporţională cu gradul defectului. Deficitele factorilor de contact sînt asimptomatice.
3. Deficitele de inhibitori ai coagulării (AT III, Proteina C, Proteina S) pot cauza accidente tromboembolice.

8.5.1.1. DEFICITELE ÎN FIBRINFORMARE

1. Deficitul în fibrinogen (FI)

   a. Afibrinogenemia, cînd concentraţia fibrinogenului este sub 10 mg/dl. Clinic apare un sindrom hemoragipar sever, cu echimoze, hemoragii mucoase, hematoame, hemoragii cerebrale. Testele de coagulare sînt alterate, fibrinogenul fiind substratul final al cascadei enzimatice. Tratamentul se face cu crioprecipitat sau fibrinogen purificat.

   b. Hipofibrinogenemia congenitală, mai frecventă şi mai puţin severă, se caracterizează prin fibrinogen între 30-100 mg/dl, lipsa hemoragiilor spontane şi teste de coagulare moderat alterate.

   c. Disfibrinogenemia congenitală, cu concentraţie normală de fibrinogen dar cu anomalii calitative, cu puţine manifestări hemoragice, uneori cu accidente tromboembolice.

2. Deficitul factorului stabilizator al fibrinei (F XIII) se manifestă prin hemoragii postoperatorii tardive, hemoragii la nivelul cicatricei cordonului ombilical şi un deficit în cicatrizarea plăgilor. Testele de coagulare sînt normale dar cheagul este friabil şi solubil în uree şi acid monocloracetic. Tratamentul constă în administrarea de plasmă proaspătă congelată.

Scanned with OKEN Scanner

8.5.1.2. DEFICITELE FACTORILOR DEPENDENŢI DE VITAMINA K

1. Deficitul în protrombină este cea mai rară anomalie a coagulării, cu hemoragii cutaneomucoase, la nivelul plăgilor, hemartroze. TTP şi TQ sînt prelungiţi. Tratamentul constă în administrarea de complex protrombinic parţial activat (CPPA).
2. Deficitul în proconvertină (F VII) este caracterizat prin hemoragii grave, cutaneomucoase, cerebrale, hemartroze. TQ prelungit. Tratamentul se face cu CPPA.
3. Deficitul în factor X, anomalie foarte rară, e caracterizată prin hemoragii cutaneomucoase şi postoperatorii; TTP şi TQ prelungiţi; tratament cu CPPA.
4. Deficitul în factor hemofilic B (F IX) este discutat în detaliu la capitolul "Hemofilii".
5. Deficitele proteinelor C şi S sînt discutate la deficitele inhibitorilor.

8.5.1.3. DEFICITELE COFACTORILOR (F V ŞI F VIII)

1. Deficitul de proaccelerină (F V) este o boală rară, clinic apărînd hemoragii după intervenţii chirurgicale. TQ şi TTP sînt prelungiTi. Tratamentul constă în plasmă proaspătă congelată.
2. Deficitul de factor VIII este discutat la hemofilii.

8.5.1.4. DEFICITELE FACTORILOR DE CONTACT

1. Deficitul factorului Hageman (F XII) nu duce la hemoragii, dar poate să favorizeze trombozele.
2. Deficitele în prekalikreină (PK) şi kininogen cu greutate mare (factor Fitzgerald) nu cauzează simptome hemoragice.
3. Deficitul în factor XI (Factor Rosenthal) poate cauza un sindrom hemoragic moderat, hemoragii postoperatorii sau postextracţii dentare.

8.5.1.5. DEFICITELE INHIBITORILOR COAGULĂRII

1. Deficitul antitrombinei III (AT III), cu transmitere autosomal dominantă, caracterizat prin tromboze venoase recurente (tromboflebite, ulcere varicoase, tromboze de varice esofagiene etc.); testele de coagulare sînt normale iar nivelul de AT III este la aproximativ 35-50% faţă de normal. Tratamentul constă din administrare de concentrate de AT III.
2. Deficitele de proteină C şi S, boli cu transmitere autosomal dominantă, predispun deasemenea la tromboze. Fiind proteaze dependente de vitamina K, dar cu timp de înjumătăţire mai mic decît al celorlalţi factori dependenţi de vitamina K, tratamentul cu antivitamine K (Trombostop) la astfel de bolnavi poate duce într-o primă fază la necroze cutanate extinse. Tratamentul se face cu plasmă proaspătă congelată.

Scanned with OKEN Scanner

8.5.1.6. HEMOFILIILE

Sînt boli ereditare caracterizate biologic prin deficitul cantitativ sau calitativ fie al F VIII:C (hemofilia A) fie al F IX (hemofilia B). Hemofilia A reprezintă 80-85% din cazuri, hemofilia B 15-20% .

Genele responsabile de aceste anomalii sînt diferite, dar ambele sînt situate pe cromozomul X. În consecinţă, hemofilia este o boală ereditară cu transmitere recesivă legată de sex: băieţii prezintă boala clinică, femeile fiind doar purtătoare. Băieţii hemofilicilor sînt sănătoşi iar fetele obligator purtătoare. Starea de homozigot la femei este excepţională. Hemofilia poate apare şi sporadic, fără a exista antecedente familiale.

DATE CLINICE

Tabloul clinic este identic în cele două forme A şi B. Intensitatea manifestărilor hemoragice depinde de concentraţia reziduală de factor VIII:C respectiv IX. Astfel se disting forma severă, cu concentraţia factorului implicat mai mică de 1% din normal; forma medie, între 1 şi 5%; forma uşoară, între 5 şi 25% şi forma inaparentă cu concentraţie între 25-50%. Principalele manifestări hemoragice sînt hemartrozele şi hematoamele. Hemartrozele interesează genunchii, coatele, articulaţiile scapulohumerale, mai rar apărînd la nivel radiocarpian sau coxofemural. Se însoţesc de durere, tumefiere, impotenţă funcţională. Odată cu repetarea hemartrozelor la aceeaşi articulaţie, sinoviala devine mai friabilă, apare panus, chiste subcondrale, ulterior modificări artrozice constituite. Toate acestea duc la "artropatia hemofilică", cu anchiloze, redori articulare, atrofia musculaturii adjacente. Radiologic se observă iniţial osteoporoza periarticulară, ulterior geode, pensarea spaţiului articular şi, în final, leziune de artroză constituită. Hematoamele musculare profunde sînt periculoase în funcţie de localizarea lor. Astfel hematomul de psoas iliac drept poate simula o apendicită acută, expunînd bolnavul la o intervenţie chirurgicală dacă chirurgul nu cunoaşte istoricul de hemofilic al pacientului. Hematoamele din loja anterioară a antebraţului pot produce compresiuni pe nervii cubital şi median, cele de la nivelul fesei sau fosei poplitee, compresiuni pe sciatic, cele de la nivelul feţei anterioare a gambei pot da compresiuni vasculare cu necroze. De o gravitate deosebită pot fi hematoamele planşeului bucal, cele ale gîtului, ca şi hemoragiile retro- şi intraperitoneale.

Mai puţin frecvente sînt hematuriile (care pot fi la originea unor colici renale prin cheaguri obstruante) şi hemoragiile digestive. În aceste cazuri se poate decela un factor favorizant ca, de exemplu, litiaza renală respectiv ulcerul gastro-duodenal.

Hemoragii grave pot apare şi provocat, după plăgi traumatice, extracţii dentare, intervenţii chirurgicale. Hemoragiile intracraniene sînt de cele mai multe ori provocate de traumatisme; sînt grave, ducînd la deces sau la tulburări neurologice severe.

Intensitatea acestor manifestări depinde de gravitatea deficitului de factor VIII:C sau IX. Astfel, în forma gravă, se pot întîlni toate formele de hemoragie

Scanned with OKEN Scanner

descrise. Manifestările apar la naştere sau în primul an de viaţă, fiind spontane sau după traumatisme minore. În forma medie, manifestările apar în copilărie dar nu sînt spontane ci secundare unor mici traumatisme. În formele uşoare, hemoragiile apar doar după traumatisme mari, extracţii dentare, intervenţii chirurgicale, iar în formele inaparente, numai după traumatisme şi intervenţii mari.

DIAGNOSTICUL

Se pune pe baza manifestărilor clinice, anchetei familiale, testelor de hemostază. Testele care explorează hemostaza primară sînt normale, TH şi TTP prelungiţi. Diagnosticul va fi precizat prin dozarea factorilor VIII:C şi IX. În acest mod se precizează tipul si severitatea bolii.

TRATAMENT

Tratamentul accidentelor hemoragice:

a. tratament local: în cazul hemoragiilor deschise, compresiune locală prelungită şi, eventual, adaos de trombină. În cazul extracţiilor dentare, se aplică proteză hemostatică care se menţine 7-10 zile şi care, uneori, poate înlocui tratamentul substitutiv.

b. tratamentul substitutiv cu plasmă şi preparate din plasmă rămîne baza tratamentului în hemofilii. 1 ml de plasmă conţine o unitate de factor VIII:C sau IX. Necesarul de factor VIII:C se calculează după formula:

$$Nr.unitati\,VIII{:}C = \frac{\%cu\,cit\,dorim\,cresterea\,nivelului\,de\,VIII{:}C \times G(kg)}{1{,}5}$$

Dat fiind că pentru asigurarea hemostazei într-o hemartroză severă sau în vederea unei intervenţii chirurgicale trebuie asigurat un nivel de factori VIII sau IX de 40-50% faţă de normal, substituţia corectă numai cu plasmă nu este posibilă din cauza hipervolemiei ce ar apare. De aceea se utilizează concentrate din aceşti factori. Crioprecipitatul de globulină antihemofilică conţine 100 U/25 ml, iar concentratele purificate conţin 1000 U/25 ml. Este important de reţinut că în hemofilia B, concentraţii de factor IX mai mari de 70-80 % obţinute prin substituţie predispun la tromboze.

Riscurile administrării acestor preparate sînt similare riscurilor administrării oricărei transfuzii, însă mai mari datorită faptului că aceste concentrate se obţin de la mai mulţi donatori. Astfel există un risc mare de transmitere a hepatitei B, C şi a virusului HIV. În prezent există metode fizicochimice de purificare a preparatelor care reduc la minimum aceste riscuri. Alte efecte adverse ar fi apariţia de reacţii alergice, iar la cei politransfuzaţi apariţia de anticorpi antifactor VIII:C sau IX, ceea ce poate reduce eficienţa tratamentului substitutiv.

Tratamentul este individualizat în funcţie de tipul manifestării hemoragice:

1. Hemartroze: a. Incipiente: 20 U/kg urmată de imobilizarea membrului respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

b. Constituite: tratament substitutiv corect timp de cîteva zile, eventual asociat cu evacuarea articulaţiei, imobilizare, reeducare.

c. Artropatie hemofilică cu hemartroze frecvente: se poate lua în discuţie sinoviorteza, sinovectomia.

2. Hematoame: a. Hematoame necompresive: 20 U/kg factor antihemofilic cu imobilizare.

b. Hematoame compresive: 20 U/kg cel puţin 3 zile, imobilizare, corticoterapie.

3. Hematurii: nu este indicat tratamentul substitutiv. Este absolut contraindicat tratamentul antifibrinolitic. Se poate recurge la corticoterapie, antispastice, stimularea diurezei, repaus.

4. În hemoragiile digestive se face fibroscopie de urgenţă, eventual administrarea de trombină local asociată tratamentului substitutiv.

5. În intervenţiile chirurgicale trebuie asigurat un nivel de cel puţin 40% în prima săptămînă preoperator, apoi de 25% pînă la vindecarea chirurgicală.

6. Hemoragiile cerebrale necesită tratament substitutiv în unităţi de terapie intensivă.

7. În stomatologie tratamentul substitutiv trebuie menţinut 8 zile, cu aplicarea unei proteze hemostatice. În unele cazuri, cu hemoragii mici, se poate renunţa la tratamentul substitutiv indicîndu-se trombină local şi tratament antifibrinolitic.

8. În formele uşoare şi medii de hemofilie, intervenţiile se pot face şi numai sub protecţie de DDAVP, substanţă care poate creşte uşor nivelul de F VIII prin mobilizarea acestuia din plachete.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Prin utilizarea tratamentului substitutiv corect şi prin evitarea traumatismelor, speranţa de viaţă a hemofilicilor este aproape identică cu a restului populaţiei. Calitatea vieţii hemofilicilor este influenţată de prezenţa sechelelor artropatice. Un tratament substitutiv corect poate reduce la minimum aceste incoveniente dacă este combinat cu un program de reeducare prin kineziterapie, fizioterapie.

8.5.2. COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Coagularea intravasculară diseminată (CID) se defineşte ca un sindrom anatomoclinic caracterizat printr-o diseminare anormală a coagulării, proces care, în mod normal, rămîne localizat.

FIZIOPATOLOGIE

În mod normal există mai multe mecanisme care previn extinderea coagulării:

- diluţia rapidă în torentul sangvin a factorilor activaţi ai coagulării

Scanned with OKEN Scanner

- degradarea în ficat a factorilor activaţi
- fagocitarea în sistemul reticulohistiocitar a depozitelor de fibrină
- inhibiţia factorilor activaţi de către inhibitorii fiziologici din plasmă (AT III, Proteina C + Proteina S).

În anumite condiţii patologice (leziuni vasculare extinse, apariţia în sînge a tromboplastinei tisulare sau a unor enzime capabile să declanşeze coagularea) fenomenele de activare le depăşesc pe cele de inhibiţie, ducînd la apariţia sindromului de CID. Acesta este favorizat şi de starea de şoc, prin stază şi hipoxie în microcirculaţie, de saturarea capacităţii de fagocitare a sistemului reticulohistiocitar sau de insuficienţa hepatică.

ETIOLOGIA

CID poate fi rezultatul a multiple stări patologice. Cele mai frecvente sînt cauzele obstetricale (toxemie gravidică, retenţie de făt, embolia amniotică, hematoamele placentei), politraumatismele şi intervenţiile chirurgicale mari. În aceste situaţii patologice, mecanismul este reprezentat de eliberarea brutală în circulaţie a tromboplastinei tisulare. În cazul cancerelor metastazate şi în leucemia acută promielocitară (LAM 3), CID se datorează proprietăţilor procoagulante a unor produşi eliberaţi de celulele tumorale. În cazul LAM3, cel puţin în unele cazuri, manifestările hemoragice par a fi cauzate şi de o activare primară a fibrinolizei. În stările septice grave, cu endotoxinemie, apar leziuni extinse ale endoteliilor, cu activarea diseminată a plachetelor şi a factorilor de contact. În fine, în cazul muşcăturilor de şerpi veninoşi se produce o activare enzimatică rapidă a factorilor coagulării.

DATE CLINICE

Sînt caracterizate prin coexistenţa manifestărilor hemoragice şi trombotice. Manifestările trombotice sînt, în ordinea frecvenţei, la nivel neurologic (tulburări de conştienţă, comă), cutanat (necroze, gangrene), renal (oligurie, anurie), pulmonar (detresa respiratorie acută a adultului, ARDS). Manifestările hemoragice sînt legate de trombopenia şi fibrinogenopenia de consum şi sînt reprezentate mai ales de hemoragii cutaneomucoase persistente.

DATE DE LABORATOR

Se pun în evidenţă mai multe fenomene biologice:

- semne de consum exagerat
  * TQ prelungit, legat mai ales de o scădere masivă de F V, II şi I.
  * trombopenie de intensitate variabilă
  * fibrinogenopenie deseori sub 100 mg/dl
  * TTP prelungit datorită deficitului multiplu în factori de coagulare
- prezenţa în exces a monomerilor de fibrină şi a PDF care formează complexe solubile ce pot fi puse în evidenţă prin diverse teste.

Scanned with OKEN Scanner

- activarea secundară a fibrinolizei: formarea depozitelor de fibrină antrenează, în mod fiziologic, activarea fibrinolizei, care poate întreţine, la un moment dat, sindromul hemoragic. Se pune în evidenţă prin creşterea PDF (în special a D dimerilor) şi o moderată scădere a timpului de liză al euglobulinelor.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Se face mai ales cu sindromul hemoragic care poate apare într-o insuficienţă hepatică sau într-o fibrinoliza primară. În insuficienţa hepatocelulară este mai mult sau mai puţin evidentă cauza (boală hepatică, intoxicaţii), pe plan biologic nu se constată o scădere atît de marcată a plachetelor, iar nivelul PDF nu este crescut. De multe ori însă, aceste sindroame se intrică, CID putînd evolua cu insuficienţă hepatică, iar o insuficienţă hepatică poate favoriza CID. Fibrinoliza primară se întîlneşte mult mai rar, în cadrul unor intervenţii chirurgicale pe plămîn, uter, prostată, în unele cazuri de leucemie acută promielocitară (LAM3) sau în cadrul insuficienţei hepatice.

TRATAMENT

1. cel mai important este tratamentul afecţiunii care a provocat CID
2. tratamentul substitutiv: se foloseşte sîngele proaspăt, plasma proaspătă şi concentratele de trombociţi, fibrinogenul purificat.
3. tratamentul cu heparină: se utilizează pentru prevenirea formării de noi trombi de fibrină. Riscul de agravare a sindromului hemoragic nu trebuie neglijat. Dozele de heparină sînt relativ mici (100-300 u.i./kg/zi)
4. se contraindică utilizarea complexului protrombinic parţial activat şi a antifibrinoliticelor (EACA, AMCHA).

Bibliografie selectivă

1. Babior B. M., Stossel T. P.: Hematology. A pathopshisiological approach. Ed. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990
2. Bernard J.: Hématologie. Masson. Paris, 1990
3. Colombat Ph., Binet C.: Hématologie pratique. Doin Editeurs, Paris, 1991
4. Cucuianu M.: Biochimia clinică a hemostazei, Ed. Dacia, 1985
5. Jones P.: L'Hémophilie et la vie. Editions Frison-Roche, Paris, 1992
6. Leroy J., Potron G., Samama M., Guillin M. C., Tobelem G.: Hemostase et thrombose. Editions La Simarre Houe-Les-Tours, 1988
7. Williams W. J.: Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New York, 1990

Scanned with OKEN Scanner

IX. LIMFOMELE MALIGNE

Limfomele maligne, considerate tradiţional tumori ale sistemului limfatic, au fost definite mai recent ca neoplazii solide ale sistemului imunitar. Celulele sistemului limfatic sînt prezente în tot organismul, deseori în relaţie strînsă cu elementele sistemului mononucleatelor macrofagice şi cu sistemul hematopoietic.

Limfomele maligne pot interesa virtual orice organ şi ţesut, însă localizările principale sînt la nivelul organelor cu o mare concentraţie de ţesut limfoid: ganglionii limfatici, splina, amigdalele, măduva osoasă. Unele forme evoluează ca proliferări tumorale solide, altele difuzează rapid în măduvă şi sîngele periferic comportîndu-se în maniera leucemiilor. Anumite celule limfatice prezintă afinitate selectivă pentru organe specifice. De exemplu, limfocitele pacienţilor cu mycosis fungoides prezintă un tropism cutanat accentuat.

În cursul ultimilor ani, limfomele maligne au suscitat un interes în continuă creştere datorită, pe de-o parte, progresului cunoştinţelor privind celula limfoidă implicată în procesul malign şi, pe de altă parte, progreselor terapeutice recente: chirurgia, radioterapia, chimioterapia şi, mai recent, grefa de măduvă. În acelaşi timp, limfomele maligne constituie un model de studiu al rolului oncogenelor în fiziologia celulară.

Limfomele maligne sînt clasificate în limfomul Hodgkin şi în limfome nehodkiniene. Împărţirea reflectă evoluţia cunoştinţelor noastre despre limfomele maligne. Limfomul Hodgkin reprezintă o afecţiune, sau mai bine spus, un grup de afecţiuni bine definite sub aspect histopatologic, cu un mod de extindere previzibil şi cu o terapie bine standardizată. Limfomele nehodkiniene reprezintă un grup foarte heterogen sub aspect histopatologic şi evolutiv şi cu o terapie insuficient standardizată.

În continuare, cele două categorii mari de limfome maligne vor fi tratate separat.

IX.1. LIMFOMUL HODGKIN

Limfomul Hodgkin este o neoplazie a ţesutului limfoid definit prin prezenţa de celule Reed-Sternberg. Pentru fiecare pacient, subtipul histologic şi extinderea bolii sînt factorii primordiali care determină manifestările clinice, prognosticul şi tratamentul adecvat.

Boala a fost descrisă pentru prima oară de Thomas Hodgkin în 1832.

INCIDENŢĂ

5/100.000/an

Vîrstă. Ţări industrializate: un vîrf la 20-29 ani, un al doilea la peste 60 ani. Ţări în curs de dezvoltare: incidenţă maximă la 5-10 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Sex. Boala predomină la sexul masculin în copilărie şi la bătrîneţe. La tineri, ambele sexe sînt afectate în mod egal.

ETIOLOGIE. FIZIOPATOLOGIE

Etiologia este necunoscută. Există ipoteza unei stimulări antigenice continue legate de o infecţie virusală.

Rolul virusului Ebstein Barr (EBV)

- risc de boală Hodgkin crescut după mononucleoză infecţioasă
- titru ridicat de anticorpi anti EBV în BH.
- detectarea genomului EBV în celulele tumorale (proteina membranară latentă şi antigenul nuclear de EBV).

Aceste constatări confirmă asocierea EBV - BH însă nu dovedesc faptul că EBV este factorul etiologic al BH.

Rolul HTLV (human T leukemia / lymphoma virus) - nu este demonstrat.

Rolul factorului genetic: este sugerat de incidenţa familială crescută precum şi de frecvenţa crescută a profilului HLA A1, B5, B8 în cadrul bolnavilor.

Contagiozitatea: Posibilitatea transmiterii orizontale a bolii a fost sugerată de aglomerarea unor cazuri în colectivităţi restrînse (şcoli).

Statusul imun: Boala apare în cadrul sindromului ataxie-teleangiectazie şi în deficitul de Ig (imunoglobuline), boli în care riscul apariţiei unei malignităţi este de 100 ori mai mare ca în populaţia generală.

Anomaliile imunologice:

În BH s-au descris o serie de anomalii imunologice:

- **limfocitopenie** la 20-50% din pacienţi însă semnificativ mai frecvent la pacienţii cu boală avansată. Scad îndeosebi Ly T în special fenotipul helper/inducer. În fazele avansate scad şi Ly B.
- **imunitatea celulară**
  - ☐ IDR la diferiţi antigeni (tuberculină, candida, trycophyton) demonstrează o anergie
  - ☐ respingerea homografei este întîrziată
  - ☐ răspunsuri alterate la mitogeni: PHA, concavalina A, PPD
  - ☐ colonii reduse de celule T în culturile de agar
  - ☐ producţia de limfokine este defectuoasă (MIF, LIF, limfotoxin, IL2).
- **imunitatea umorală**
  - ● Este intactă exceptînd stadiile avansate de boală. Nivelul Ig serice în general este normal. Sinteza in vitro a Ig după stimulare cu mitogeni este alterată. Apare o creştere a IgE serice la 40% din cazuri.
  - ● Există anticorpi antilimfocitari

Scanned with OKEN Scanner

● mai rar poate să apară o anemie hemolitică sauo trombocitopenie autoimună.

- **funcţia macrofagelor**

○ Se constată creşterea numărului de monocite în sîngele periferic al bolnavilor cu BH

○ secreţia macrofagică de IL1, prostaglandină E2 şi de peroxid de hidrogen este alterată.

Factori favorizanţi

- nivel social ridicat
- nivel intelectual ridicat
- copii unici la părinţi

Histopatologie

- bulversarea arhitecturii ganglionare normale
- prezenţa de celule Reed-Sternberg
- populaţie celulară mai mult sau mai puţin polimorfă alături de celulele tumorale.

☐ **Celula Reed-Sternberg**

○ are dimensiuni de 20-50 μ

○ nucleul este voluminos şi polilobat

○ cromatina nucleară este reticulată, nucleolii voluminoşi

○ citoplasma este abundentă, marginile sînt neregulate

☐ *Originea celulei Reed-Sternberg:* Ly B sau Ly T ?

1) Imunohistochimic

☐ prezenţa de antigene de diferenţiere T: CD2, CD3, CD4, CD6, CD8

☐ prezenţa de antigene de diferenţiere B: CD19, CD20, CD22

2) Biologie moleculară

☐ Raranjamentul genei de Ig şi TCR (T cell receptor)

3) Celulele RS sînt celule activate

☐ Posedă: - CD 25 (receptor de IL2)
- CD 30 (Ki-1 sau Ber H_2) - prezent în toate celulele Reed-Sternberg însă şi în limfome T sau B şi în celulele infectate cu EBV.

☐ Secretă limfokine - responsabile de simptomele clinice.

Scanned with OKEN Scanner

FORME HISTOLOGICE

1) Predominenţa limfocitară

- celule Reed-Sternberg rare
- Ly mici, în majoritate de tip T
- celulele anormale sînt celule B policlonale

☐ prezentarea este frecvent cervicală înaltă cu interesarea inelului limfatic Waldeyer. Mai frecventă la sexul masculin.

2) Scleroză nodulară

- fibroză inelară înconjurînd nodulii limfoizi
- celule Reed-Sternberg "lacunare", în număr variabil

☐ prezentarea este frecvent mediastinală. Mai frecventă la sexul feminin.

3) Celularitatea mixtă

- celule Reed-Sternberg şi variantele mononucleate (celule Hodgkin) în număr crescut
- populaţia celulară de acompaniament este polimorfă: limfocite, histiocite, polinucleare neutrofile, eozinofile, plasmocite, fibroblaşti.

☐ se întîlneşte frecvent în stadiile avansate de boală (III şi IV).

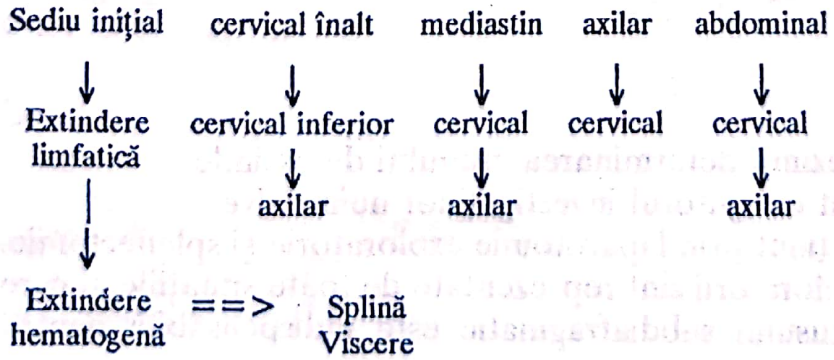
4) Depleţia limfocitară

- tip histologic rar cu existenţă discutabilă.
- dacă este diagnosticată d'emblée, actualmente este considerată limfom non-Hodgkin cu celule mari
- se opreşte secreţia de limfokine şi dispar celulele reacţionale

☐ corespunde stadiilor avansate de boală.

DATE CLINICE

Debut şi mod de extindere



Scanned with OKEN Scanner

Simptome. Examen obiectiv

- adenopatii periferice
- sindrom de compresiune: mediastinal, cav, medular, radicular
- semne generale: febră, transpiraţii profuze, scădere în greutate,
- prurit
- durere ganglionară la consum de alcool - simptom caracteristic, dar nu patognomonic
- determinări cutanate, pleurale, osoase, pulmonare, hepatice, splenice, etc.

EXAMINĂRI PARACLINICE

Evidenţierea adenopatiilor profunde:

- adenopatii intratoracice: radiografie toracică, tomografii
- adenopatii subdiafragmatice: limfografia bipedioasă, ecografie, tomografie computerizată.

Evidenţierea leziunilor viscerale:

Biopsie osteomedulară,
Scintigrafie hepatică,
Teste hepatice (FAS, BSP, γ GT, bilirubina),
Ecografie hepatică,
Biopsie prin laparoscopie
Scintigrafie splenică, ecografie, tomografie computerizată.

Alte investigaţii:

Examen ORL,
Imagine RMN - pentru atingeri osteomedulare,
Bronhoscopie.

Anomalii bioumorale

- sindromul inflamator
- anemie
- ± trombocitoză
- ± hipereozinofilie
- ↑ FAS
- ↑ LDH

STADIALIZARE

Stadializarea reprezintă determinarea gradului de extindere a bolii.

Stadiul clinic: stadiu obţinut cu ajutorul investigaţiilor neinvazive.

Stadiul patologic: stadiul obţinut prin laparotomie exploratorie şi splenectomie. Indicaţiile laparotomiei exploratorii sînt reprezentate de toate situaţiile în care cunoaşterea exactă a statusului subdiafragmatic este indispensabilă pentru

Scanned with OKEN Scanner

elaborarea strategiei de tratament. Vor beneficia de această stadializare toți bolnavii la care intenționăm să intervenim prin iradiere, ca mijloc primordial de tratament.

Scopul laparotomiei exploratorii:

- inventarierea adenopatiilor intraabdominale cu recoltări de ganglioni din toate teritoriile subdiafragmatice. Se vor aborda ganglionii limfografic patologici. Adenopatiile voluminoase vor fi marcate cu clipsuri metalice urmînd să servească ca puncte de reper într-o viitoare iradiere.
- efectuarea splenectomiei: se decelează leziunile granulomatoase care au fost invizibile prin mijloace imagistice, se elimină un țesut limfatic voluminos posibil sau potențial interesat. Prin splenectomie se pare că se ameliorează toleranța hematologică la chimio- respectiv radioterapie.
- biopsie hepatică "în ic" şi biopsii cu acul
- biopsie de creastă iliacă
- ooforopexie (scoaterea ovarelor în afara cîmpurilor de iradiere)

STADIALIZAREA ANN-ARBOR

I. un ganglion sau un grup ganglionar
II. două sau mai multe grupe ganglionare situate de aceeaşi parte a diafragmului. Interesarea splinei echivalează cu interesarea unui grup ganglionar. Se notează cu S în indexul stadiului (Ex: $II_{S\ A}$).
III. interesare limfatică supra- şi subdiafragmatică
III_1 - interesare abdominală superioară
III_2 - interesare abdominală inferioară
IV. stadiul de visceralizare prin diseminare hematogenă
E = extindere viscerală pe cale de contiguitate (care poate fi inclusă într-un cîmp de iradiere)
A = absența semnelor generale
B = semne generale prezente - febră peste 38°C care durează mai mult de 7 zile şi nu are o cauză infecțioasă
- transpirații nocturne profuze
- scădere în greutate cu mai mult de 10% din greutatea inițială în ultimele 6 luni

Semnele de evolutivitate biologică (dacă sînt prezente se notează cu b)
VSH > 40 mm la 1 h
Fibrinogen > 500 mg %
Gammaglobuline > 2 g %
α-2 globuline > 1 g %
albumină < 3,5 g %
sideremie ↗
leucocitoză > 30.000
polinucleoză > 8.000/mm^3

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC

☐ Diagnosticul de limfom Hodgkin, ca şi tipul histologic se stabilesc prin biopsie ganglionară.

☐ Puncţia ganglionară este doar orientativă, neputînd în nici un caz substitui examenul histopatologic din biopsie.

☐ Celelalte examinări, imagistice, de laborator, sînt utile pentru stadializare şi pentru identificarea unor factori de prognostic, în funcţie de care se orientează tratamentul.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

☐ Se face cu toate afecţiunile care evoluează cu adenopatii:

1. Infecţii: virale, bacteriene, mycobacteriene, fungice, parazitare, spirochetoze
2. Boli imunologice: colagenoze, reacţii medicamentoase, limfadenopatia angioimunoblastică
3. Neoplazii: a. alte neoplazii hematologice: limfome nonHodgkin, leucemii, histiocitoza malignă.
   b. metastaze ganglionare ale unor tumori solide
4. Tezaurismoze: Gaucher, Niemann-Pick
5. Altele: sarcoidoza, amiloidoza, histiocitoza sinusală.

PROGNOSTIC

☐ În momentul diagnosticului avem următorii factori de prognostic defavorabil:
- tipul histologic CM şi DL
- > 40 ani
- sex ♂
- semne generale prezente
- VSH > 40 mm/h
- > 3 arii ganglionare interesate
- masă ganglionară voluminoasă: > 10 cm diametru, la cei mediastinali > 1/3 din diametrul mediastinal
- > 2 atingeri viscerale

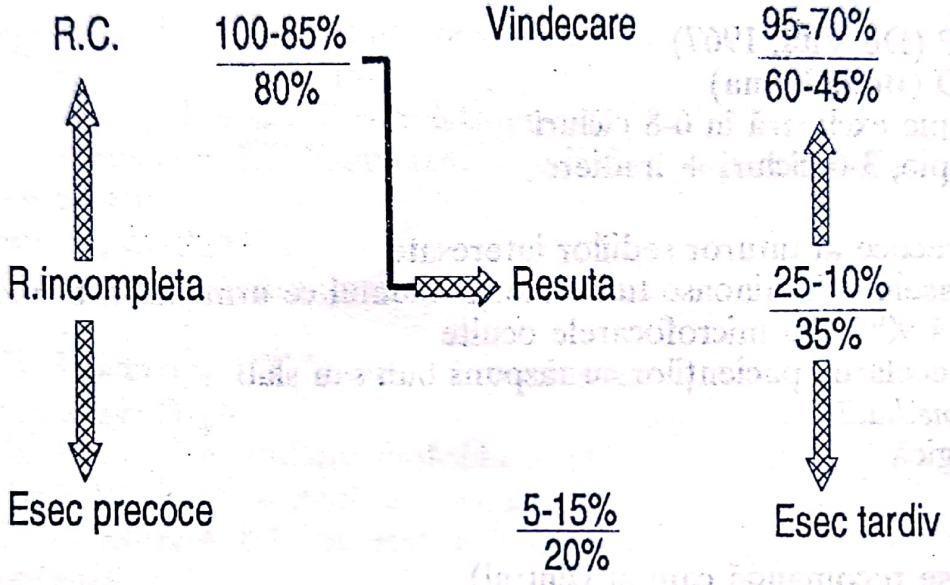
☐ Factori de prognostic în cursul tratamentului iniţial
- respectarea protocolului: doze, interval
- rapiditatea şi calitatea răspunsului

☐ Factori de prognostic în reşute:
Orientează asupra tratamentului de "salvare".
- dacă distanţa în timp de la remisiunea completă este sub 1 an, prognosticul este defavorabil

Scanned with OKEN Scanner

- localizările ganglionare sau viscerale
- sediul adenopatiilor în raport cu iradierea inițială
- posibilitate de iradiere cu doze tumoricide
- sensibilitate la chimioterapie
- vîrstă

Prognosticul în funcţie de tipul localizat sau diseminat este ilustrat mai jos (numărătorul arată procentul pentru formele localizate, iar numitorul procentul pentru formele diseminate):



TRATAMENT

Radioterapia

Poate fi curativă sau paleativă. Ca modalităţi de iradiere dispunem de următoarele procedee:

IF (involved field) iradiere restrînsă
EF (extended field) iradiere extinsă şi pe grupele ganglionare adiacente
TNI (total nodal irradiation) iradiere ganglionară totală
- pentru teritoriile supradiafragmatice: în "manta" (ganglioni cervicali +/- inelul Weldeyer, ganglioni axilari şi ganglioni mediastinali)
- Pentru teritoriile subdiafragmatice practicăm iradierea în Y inversat (ganglioni paraaortici +/- splina, ganglioni iliaci şi inghinocrurali).

Energie - telecobalt
- accelerator linear

Scanned with OKEN Scanner

Doze - 40 Gy (36 - 44Gy; 10 Gy/săptămînă)
Iradierea pulmonară se face cu o doză totală de 15 Gy.
Fracţionare fracţiuni de 1,8 - 2,0 Gy
Supraveghere: o atenţie deosebită se acordă teritoriilor
- cutanat
- digestiv
- hematologic

Chimioterapie
Protocoale:
1) M O P P (De Vita, 1967)
2) A B V D (Bonadonna)
Chimioterapie exclusivă în 6-8 cicluri
Chimioterapie, 3-6 cicluri + iradiere
Avantaje
- control precoce al tuturor sediilor interesate
- reduce masele voluminoase tumorale şi volumul ce urmează a fi iradiat
- sterilizează 90% din microfocarele oculte
- permite decelarea pacienţilor cu răspuns bun sau slab

Toxicitate imediată
- hematologică
- digestivă
- alopecie
- venoasă (se recomandă cateter central)
- consecinţe psihologice

Scheme de tratament
Cura M O P P
M (Mustargen) 6 mg/m^2 ziua 1, 8
O (Oncovin, Vincristin) 1,4 mg/m^2 ziua 1, 8
p (Procarbazin, Natulan) 100 mg/m^2 ziua 1-14
P (Prednison) 40 mg/m^2 ziua 1-14
Cura A B V D
A (Adriablastin/Doxorubicin) 25 mg/m^2 ziua 1, 15
B (Bleomycin) 10 mg/m^2 ziua 1, 15
D (Dacarbazin, DTIC, Deticine) 375 mg/m^2 ziua 1, 15
V (Vinblastin, Velbe) 6 mg/m^2 ziua 1, 15

TRATAMENT INIŢIAL

Forme localizate
☐ Stadiul patologic I A, II A, mediastin normal, histologie SN, PL:
- RT în "manta"

☐ Stadiul patologic I A, II A, mediastin nevoluminos, factori defavorabili absenţi
- RT în "manta" + RT ganglioni lomboaortici

Scanned with OKEN Scanner

sau
- CT 3 cicluri + RT "manta"

☐ Stadiul clinic I A, II A, fără factori defavorabili
- CT 3 cicluri + RT "manta" + regiunea lombosplenică
sau
- CT 6 cicluri + RT "manta"

☐ Stadiul clinic I A, II A + mediastin + factori defavorabili
- CT 3-6 cicluri + RT "manta" + regiunea lombosplenică

☐ Stadiul patologic I A, II A subdiafragmatic
- RT în Y inversat + splină

☐ Stadiul clinic I A, II A sau B subdiafragmatic
- CT 3 cicluri + RT Y inversat + splină + supraclavicular

Forme intermediare

● Stadiul patologic III_1A
- RT "manta" + paraaortic sau Y inversat
sau
- CT 3 cicluri + RT "manta" + paraaortic

● Stadiul patologic III_2A
- CT 3 cicluri + iradiere limfoidă totală

● Stadiul clinic III_1A +/- factori defavorabili
- CT 3 cicluri + RT "manta" + Y inversat

Forme diseminate

☐ Stadiul clinic III B
- CT
sau
- CT 3 cicluri + RT (RT se indică în caz de masă tumorală inițială mare sau boală reziduală după chimioterapie)

☐ Stadiul clinic IV
- idem

Forme grave şi reşute

- absența remisiunilor după 3-4 cicluri
- progresiunea în timpul tratamentului (RT sau CT) denotă rezistență primară sau eşec precoce
- repriză evolutivă precoce la sfîrşitul tratamentului inițial
- reşute care nu răspund la tratament

☐ Incidență
I A-II A - 5-15%
I B-II B - 20-30%
III A - 15-35%
III B - 40%
IV: - 40-50%

Scanned with OKEN Scanner

Factori predictivi
- masă tumorală voluminoasă
- interesare extralimfoganglionară importantă sau multiplă
- semne generale prezente
- răspuns la chimioterapie

☐ Strategie
- tratament de "salvare"
- autogrefă precoce de măduvă osoasă

În reşute

1) Necesitatea unei confirmări histopatologice
   - diferenţierea unei mase reziduale
   - diferenţierea unui LNH secundar
2) Clasificare după
   - sediu: localizate, diseminate
   - localizarea în raport cu teritoriul iradiat iniţial: în teritoriu iradiat, marginea cîmpului de iradiere, suprafeţe din afara cîmpului de iradiere
3) Factori de risc:
   - numărul de arii ganglionare interesate
   - extensie prin contiguitate
   - masă tumorală voluminoasă, mediastin voluminos
   - semne generale prezente
   - calitatea tratamentului iniţial
4) Strategie orientată în funcţie de factorii de prognostic
   - local, zonă iradiată: CT intensivă + autogrefă de măduvă osoasă
   - ganglion neiradiat: CT + RT sau CT + autogrefă
   - viscere: CT + intensificare cu grefă

Cancere secundare

Apar într-un procent de 18% după 15 ani de la un limfom Hodgkin.

☐ Leucemii acute mieloblastice
la 10 ani: 1,3 - 3,3%
După: RT = 0%
CT = 2%
RT + CT = 6%
timp de apariţie: 3-9 ani
Factori de risc: CT cu agenţi alchilanţi
RT + CT
Frecvent precedate de SMD
Prognostic defavorabil

☐ Limfome nehodgkiene
la 15 ani: 1,3 - 1,9%
tip histologic: cu grad înalt de malignitate

Scanned with OKEN Scanner

☐ Tumori solide
la 10 ani: 7%
la 15 ani: 8-13%
factori de risc: RT

Bibliografie selectivă

1. Farah R., Weichselbaum R.: Management of stage I and II Hodgkin's disease. Hemato. Oncol. Clin. North America, 3: 253-263, 1989
2. Fermé C., Ibrahim A.: Hematologie maligne. Pratique clinique et therapeutique. Laboratories Lederle, Rungins, 1991
3. Fuller L. et al.,: Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. Raven Press Ltd. New York, 1988
4. Jotti S., Bonadonna G.: Prognostic factors in Hodgkin's disease: implications for modern treatment. Anticancer Res. 8: 749-760, 1988
5. Moormeier J. A., Williams S. F., and Golomb H. M.: The staging of Hodgkin's disease. Hematol. Oncol. Clin North America. 3/2/: 237-251, 1989
6. Rosenberg S. A.: Laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: a reappraisal after twenty years. Scand J. Hematol. 34: 289-292, 1985
7. Specht L., Pedersen-Bjergaard J.: Hodgkin's disease: recent concepts in classification and treatment. Eur. J. Hematol. 42: 7-14, 1989
8. Williams Stephanie, Bitran J.: The role of high dose therapy and autologous bone marrow reinfusion in the treatment of Hodgkin's disease. Hematol. Oncol. Clin. of North America 3/2/: 319-329, 1989

Scanned with OKEN Scanner

IX.2. LIMFOMELE MALIGNE NEHODKINIENE

Limfomele maligne nehodgkiniene (LNH) sînt tumori ale sistemului celular al imunității. Dat fiind că celulele sistemului imun sînt răspîndite în tot organismul şi prezintă o heterogenitate funcțională, LNH pot interesa virtual orice organ şi prezintă aspecte histopatologice, trăsături clinice şi de prognostic foarte variate. Elementul determinant al trăsăturii clinice şi al prognosticului este stadiul de diferențiere a celulei care proliferează şi tipul de proliferare în limfoganglioni: difuz sau nodular. Progresele în imunologie, citogenetică şi biologie moleculară stau la baza decelării corelațiilor clinico-patologice şi a subtipurilor de limfome.

INCIDENȚĂ

- ☐ În creştere în ultimele 3 decenii
- ☐ Creşte frecvența formelor agresive la tineri
- ☐ Vîrsta medie a pacienților este de 50 ani
- ☐ Există variații ale tipului imunologic în funcție de ariile geografice (fenotipul T mai frecvent în Extremul Orient)

ETIOLOGIE. FIZIOPATOLOGIE

- ☐ Nu există un factor etiologic comun
- ☐ Există în schimb factori predispozanți de ordin genetic, imunologic şi de mediu
- ● incidența familială crescută
- ● incidență crescută în bolile genetice caracterizate prin imunodeficiență: sindromul ataxie-teleangiectazie, sindromul Wiscott-Aldrich, imunodeficiența legată de cromosomul X. În aceste afecțiuni o infecție cu virus Ebstein-Barr (EBV) determină într-un procent ridicat apariția unui limfom.
- ● incidență crescută în stările de imunodeficiență dobîndită şi în boli disimunitare (poliartrită reumatoidă, sindromul Sjogren, boala celiacă)
- ● rolul virusului Ebstein-Barr
- ● virusul EB + HIV (virusul imunodeficienței umane)
- ● HTLV 1 (Human T Leukemia/Lymphoma Virus-1): agentul etiologic al limfomului/leucemiei cu celule T a Extremului Orient
- ● toxice industriale: clorura de vinil
- ● RX
- ● medicamente: hidantoina

Scanned with OKEN Scanner

ALTERĂRI CITOGENETICE

În unele cazuri s-a demonstrat legătura între alterările citogenetice şi activarea unor protooncogene. Anomaliile citogenetice pot fi:
1) asociate unui subtip histologic specific
2) comune mai multor tumori, ca rezultat al evoluţiei clonale
3) mai recent s-a demonstrat existenţa unor anomalii cromosomiale care se corelează cu un anumit comportament clinico-evolutiv: prezenţa sau absenţa interesării osoase, digestive, rezistenţă la citostatice, etc.

Limfomul Burkitt

t (8;14). Se activează protooncogena c-myc

Limfome derivate din celule centrofoliculare

t (14;18). Se activează protooncogena bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2). Conform celor mai recente date, bcl-2 inhibă apoptoza (moarte celulară programată).

Limfomele maligne cu celule mici

t (11;14) este întîlnită în leucemia limfatică cronică (LLC), LNH cu celule mici. Se activează bcl-1 care acţionează ca BCGF (B-cell growth factor). 12+ (trisomia cromosomului 12) este întîlnită şi în 25% din LLC. Are semnificaţie prognostică defavorabilă. Translocaţiile interesînd TCR α (T-cell receptor) localizat pe 14q, TCR 6 localizat pe 7q şi γ localizat pe 7p se observă în limfoproliferările cu celule T şi în funcţie de translocaţiile reciproce activează tcl-1, tcl-2 sau tcl-3.

Limfomele maligne cu celule mari

Deleţiile 6q21 sau 6q15 se asociază cu LNH difuz cu celule mari sau alte tipuri agresive. În anomalia 6q- se constată o supraexpresie a protooncogenei c-myb. 7+ sau 12+ sînt deasemenea frecvente şi cu semnificaţie prognostică defavorabilă. Aceeaşi semnificaţie o are 18q+ şi 18q-.

Clasificare histologică

Clasificarea pur morfologică a lui Rappaport a LNH în funcţie de tipul celular implicat în proliferare (limfome limfocitare sau histiocitare), de gradul de diferenţiere (bine diferenţiate sau puţin diferenţiate) şi caracterul proliferării în limfoganglioni (nodulare sau difuze) este simplă însă lipsită de utilitate clinică. Cunoştinţele recente din domeniul imunologiei, a biologiei moleculare şi a histochimiei stau la baza unor clasificări mai sofisticate însă mai utile pentru clinician.

Scanned with OKEN Scanner

Bazele clasificării histologice

- volumul celular: mic, mare
- nucleul: clivat, neclivat, convolut, neconvolut (convolut = cerebriform)
- citoplasma: mai abundentă, mai puţin abundentă
- arhitectura proliferării: foliculară, difuză
- alte caractere: număr de mitoze, populaţia celulară reacţională, prezenţa sclerozei sau a focarelor de necroză.

Gradul de malignitate este o noţiune clinică. Limfomele cu grad redus de malignitate au o evoluţie lungă, indolentă, însă sînt de cele mai multe ori generalizate în momentul stabilirii diagnosticului. Nu sînt decît în mod excepţional curabile. Limfomele maligne cu grad înalt de malignitate au o evoluţie rapidă, se generalizează precoce, sînt însoţite frecvent de semne generale, însă sînt potenţial curabile chiar şi în stadiul lor avansat.

Clasificarea stadială

Se foloseşte clasificarea stadială de la Ann Arbor, deci este identică cu clasificarea stadială a limfomului Hodgkin.

DATE CLINICE

Simptome:

☐ Bolnavii se prezintă la medic de cele mai multe ori pentru:

- prezenţa adenopatiilor
- prezenţa unor simptome legate de volumul adenopatiilor, cum ar fi sindromul de compresiune mediastinală, limfedemul membrelor inferioare, sindrom de compresiune medulară
- simptome de ordin general: febră, transpiraţii, scădere în greutate
- simptome legate de localizarea extraganglionară a bolii: pleurezie, simptome digestive, meningită, etc.

☐ Mai rar diagnosticul este stabilit accidental prin decelarea unor adenopatii la bolnavi asimptomatici

Examenul obiectiv:

- adenopatiile: ne interesează sediul, dimensiunea, consistenţa, sensibilitatea, raportul faţă de ţesuturile şi organele din jur.
- splenomegalia
- hepatomegalia
- modificările cutanate: specifice (determinări limfomatoase) sau

Scanned with OKEN Scanner

nespecifice: herpes zoster, manifestări paraneoplazice
- modificările din sfera ORL
- manifestări SNC.

Clasificarea după Working Formulation şi după Lennert a LNH

Working Formulation	Lennert (Kiel)
Grad redus de malignitate	
A Cu limfocite mici	Limfocitic (LLC)
Leucemie limfatică cronică	Limfoplasmocitic
Limfom plasmocitoid	Limfoplasmocitoid
B Folicular, cu celule mici, clivate	Centroblastic-centrocitic,
C Folicular mixt, cu celule mici, clivate şi celule mari	folicular (celule mici)
Grad intermediar de malignitate	
D Folicular cu celule mari	Centroblastic-centrocitic, folicular (celule mari)
	Centrocitic (celule mici)
E Difuz cu celule mici clivate	Limfoplasmocitic (citoid polimorf) Centroblastic-
F Difuz mixt cu celule mici şi mari	centrocitic difuz (cu celule mici)
	CB-CC difuz (cu celule mari)
	CC difuz (cu celule mari)
G Difuz cu celule mari clivate	CB
Grad înalt de malignitate	
H Cu celule mari, imunoblastic	Imunoblastic
- plasmocitoid	
- cu celule clare	
- polimorf	
- cu componentă epiteloidă	De zonă T
I Limfoblastic	Cu celule limfoepiteloide
- cu celule convolute	Limfoblastic
- cu celule neconvolute	- cu celule convolute
J Cu celule mici neclivate	- inclasabil
Tip Burkitt	Limfoblastic Burkitt
K Diverse	sau alte tipuri
Compositum Plasmocitom extramedular	
Mycosis fungoides Inclasabil	Mycosis fungoides
Histiocitic Altele	LNH plasmocitic

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

☐ *Hemograma:* anemie şi trombocitopenie prezentă sau absentă, leucocitoză cu neutrofilie (reactivă) sau prezenţa de celule limfomatoase în sîngele periferic.
☐ *Medulograma:* mai puţin utilă
☐ *Biopsia osteomedulară:* prezenţa determinărilor la acest nivel, caracterul infiltratului (nodular, interstiţial, mixt, difuz)
☐ *Biochimie:* VSH, teste hepatice, renale, examen urină, acid uric, LDH, β-2 microglobulina
☐ *Imunologie:* imunelectroforeza, examen pe preparat de ganglion, măduvă sau sînge periferic cu anticorpi monoclonali.

IMAGISTICĂ

☐ Radiografie toracică, tomografii
☐ Tomografie computerizată
☐ Ecografie
☐ Limfografie
☐ Fibroscopie (bronşică, digestivă)
☐ Radiografie digestivă
☐ Scintigrafie: osoasă, hepatică, etc.

PROGNOSTIC

Se delimitează o serie de factori de prognostic, unii legaţi de bolnav, alţii legaţi de boală. Utilitatea lor este relevată nu numai în anticiparea evoluţiei ci, în primul rînd, în elaborarea unei strategii terapeutice optime şi individualizate.

☐ Factori legaţi de bolnav
- vîrsta
- sex

☐ Extensia şi volumul tumorii
- stadiul (Ann Arbor)
- volumul tumoral corelat cu LDH, β-2 microglobulină
- anumite localizări

☐ Caracterul tumorii
- arhitectura: difuz, nodular
- tipul citologic, imunologic
- indexul mitotic
- anomaliile cromosomiale

Scanned with OKEN Scanner

☐ Efectul tumorii asupra gazdei
- semne generale
- sindromul inflamator
- indicele de performanţă
- sindromul de insuficienţă medulară

☐ Răspunsul la tratamentul iniţial.

CARACTERISTICILE PRINCIPALELOR TIPURI DE LIMFOME NEHODGKINIENE

LNH CU GRAD REDUS DE MALIGNITATE

● **LNH difuz cu celule mici**
- adenopatii diseminate
- splenomegalie inconstantă
- infiltraţie medulară constantă
- leucemizare frecventă, fără hiperleucocitoză
- evoluţie spre LNH agresiv în 10-15% din cazuri

● **LNH difuz cu diferenţiere plasmocitară**
- adenopatii multiple
- splenomegalie prezentă
- infiltraţie medulară constantă
- invadare sanghină absentă
- absenţa IgM monoclonale (dacă este prezentă diagnosticul este de macroglobulinemie Waldenstrom)

● **LNH folicular cu celule mici clivate**
- frecvenţă maximă după vîrsta de 50 ani
- semne generale rare; dacă sînt prezente (15%) - prognostic defavorabil
- 85-90% în stadiul III sau IV
- localizări extranodale: măduvă 60-70%
  splină 50%
  ficat 50%
  ORL, plămîni, tub digestiv
- pasaj sanghin cu limfocite mici, clivate, în 10% din cazuri
- evoluţie lentă
- transformare în LNH agresiv în 10% din cazuri
- se impune diagnosticul diferenţial cu hiperplaziile foliculare reactive

● **LNH difuz T, cu limfocite mici**
- < 5% din LNH cu celule mici
- splenomegalie voluminoasă
- localizare cutanată frecventă
- evolutivitate importantă

Scanned with OKEN Scanner

LNH CU GRAD INTERMEDIAR DE MALIGNITATE

- **LNH difuz cu celule mici clivate**
  - vîrsta medie 58 ani
  - predomină la bărbaţi
  - 72% sînt în stadiul III şi IV în momentul diagnosticului
  - evoluţie variabilă
  - nu se observă remisiune completă de lungă durată
- **LNH cu celule mici clivate şi cu celule mari**
  - proporţia maximă admisă de celule mari este de 50%
  - apar ca atare sau după LNH folicular
  - sînt heterogene din punct de vedere morfologic şi imunologic
- **LMH difuze mixte cu celule T**
  - limfocite mixte pleomorfe
  - în antecedentele personale găsim o stare disimunitară sau autoimunitară
  - poliadenopatii superficiale
  - debut frecvent cu localizări extraganglionare
    - cutanate 50%
    - hepatice 50%
    - pleuropulmonare 20%
    - măduvă osoasă 30%
    - sînge periferic 30%
- **LNH difuz cu celule mari**
  - apar la vîrstă înaintată
  - localizare extraganglionară frecventă
  - debut localizat, extindere rapidă
  - prognostic ameliorat cu chimioterapie agresivă

LNH CU GRAD INALT DE MALIGNITATE

- **LNH limfoblastic**
  - în 80% din cazuri cu celule T
  - frecvente la bărbatul tînăr (30 ani)
  - prezentare mediastinală frecventă
  - hepatosplenomegalie rară
  - invadarea măduvei: 22-60%
    sîngelui periferic: 11-40%
    SNC: 20-40%
- **LNH cu celule mici neclivate (Burkitt)**
  - ☐ **Forma endemică africană**
  - frecvenţă maximă la 5-7 ani
  - tumoră facială 39%

Scanned with OKEN Scanner

- tumoră abdominală 38%
- tumoră facială + abdominală 20%
- frecventă localizare renală, ovariană, testiculară
- localizare cerebromeningeală mai frecventă în reşute

☐ **Forma sporadică, neendemică**

- vîrsta variabilă
- predomină la sexul masculin
- localizare abdominală 70-90%
- localizare medulară inițială 15-25%
- localizare ganglionară periferică 20%
- localizare cerebromeningeală 23%

LIMFOMELE MALIGNE ALE ȚESUTURILOR LIMFOIDE ANEXATE MUCOASELOR (MALT)

Îşi au originea în țesuturile limfoide anexate mucoaselor tubului digestiv, plămînului sau a altor organe (glandă salivară, orbită, tiroidă, etc).

ASPECTE MORFOLOGICE

Sînt LNH cu malignitate redusă.
* există o proliferare monoclonală a Ly B de talie mică
* există o hiperplazie limfoidă foliculară (produce Ig policlonal)
* există o diferențiere plasmocitară în 30% din cazuri
* epiteliul mucoasei este infiltrat cu celule neoplazice şi frecvent este dezorganizată (leziuni limfoepiteliale)
* transformare posibilă în LNH cu malignitate ridicată

DATE CLINICE

- atingerea extraganglionară este adesea izolată şi rămîne localizat timp îndelungat la nivelul organului afectat inițial
- diseminare lentă cu invadarea altor țesuturi limfoide asociate mucoaselor
- se constată absența atingerii medulare în formele cu malignitate redusă

TRATAMENT

Spre deosebire de limfomul Hodgkin, unde tratamentul este bine codificat şi standardizat, în LNH nu există nici pe departe o situație asemănătoare. Fiind un grup de limfoproliferări extrem de heterogen, este foarte greu de admis o atitudine terapeutică unitară.

Tratamentul va ține cont de factorii de prognostic legați de boală şi de bolnav. Trebuie subliniat din nou paradoxul care există între gradul de malignitate şi curabilitate: LNH cu malignitate redusă au un prognostic foarte bun

Scanned with OKEN Scanner

"quo ad longitudinem vitae", însă cu totul excepţional sînt curabile, iar în cele cu grad înalt de malignitate, cu prognostic mai rezervat "quo ad longitudinem vitae", care însă sînt curabile chiar în stadii avansate de boală. Paradoxul ţine de modul de diseminare a celor două categoriii de limfome şi de trăsăturile lor cinetice.

LNH CU GRAD REDUS DE MALIGNITATE

A Stadiile localizate

☐ RT (radioterapie) locală — Doza de iradiere între 20-40 Gy (2000-4000 rads)
☐ RT nodală totală
☐ CT (chimioterapie) cu antracicline + RT locală

Rezultate:

☐ RT	< 70 ani, volum tumoral ↓	Sv 75% la 10 ani
	< 70 ani, volum tumoral ↑	Sv 45% la 10 ani
	> 70 ani	Sv < 20% la 10 ani
☐ CT + RT		Sv 64% la 5 ani

B. Stadiile diseminante

☐ Abţinerea de la un tratament iniţial:
* la persoane în vîrstă
* în LNH cu celule mici
* în absenţa masei voluminoase
* la evoluţie lentă
* în formele asimptomatice

Dacă boala progresează şi apar simptomele clinice, se începe tratamentul.

☐ RT nodală totală 25-35 Gy	* LNH foliculare stadiu III	Sv la 5 ani 65-80% Sv la 5 ani fără boală 40-60%
☐ RT corporeală totală 1,5 Gy		Reşute în 75% din cazuri Toxicitate hematologică
☐ Monochimioterapie Clorambucil Ciclofosfamidă Prednimustin		Durata RC 12-36 luni Sv fără boală 20-30% la 10 ani
☐ Polichimioterapie fără antracicline CVP, COPP ☐ Polichimioterapie cu antracicline CHOP, CHOP-Bleo M-BACOD, PACOP	* la volum tumoral ↑ * în atingere medulară * prezenţă de semne generale	Durata RC 18-36 luni Sv fără boală < 30% la 7 ani Sv fără semne de boală 40-47% la 5 ani
Polichimioterapie + RT		Sv fără boală 33-75% la 5 ani. Rezultate similare cu polichimioterapia.

Scanned with OKEN Scanner

La pacienţii tineri cu factori de prognostic defavorabil se poate efectua grefa de măduvă osoasă allogenică (de la donator HLA identic) sau autologă. Se află în studiu valoarea terapeutică a interferonului, a anticorpilor monoclonali şi a interleukinei-2 (IL-2) +/- LAK (lymphokine - activated killer).

LNH AGRESIVE
(LNH cu grad intermediar şi ridicat de malignitate)

Tratamentul are ca obiectiv primordial vindecarea pacientului. Chimioterapia cu intenţie curativă este mijlocul terapeutic esenţial. Radioterapia ex-clusivă este grevată de un risc ridicat de recidive (60-90%).

Principalele protocoale de polichimioterapie

☐ **Generaţia 1**		doză mg/m^2	ziua	ritm
* Cura CHOP				
Ciclofosfamidă	IV	750	1	
Doxorubicin	IV	50	1	14-21 zile
Vincristin	IV	1,4	1	
Prednison	PO	100	1,2,3,4,5	

☐ **Generaţia 2**				
* Cura M-BACOD				
Metotrexat	IV	3000	14	
Acid folinic	PO	10	la 6h 13 doze	
Bleomycin	IV	4	1	
Doxorubicin	IV	45	1	21 zile
Ciclofosfamidă	IV	600	1	
Vincristin	IV	1	1	
Dexametazon	PO	6	1,2,3,4,5	

☐ **Generaţia 3**				
* Cura COP-BLAM				
Ciclofosfamidă	IV	400	1	
Vincristin	IV	1	1	
Doxorubicin	IV	40	1	21 zile
Prednison	PO	40	1-10	
Procarbazin	PO	100	1-10	
Bleomycin	IV	15	14	

Rezultatele cu schemele de generaţia 3 sînt superioare celor obţinute cu schemele de generaţia 1 dacă luăm în considerare frecvenţa remisiunilor şi durata de supravieţuire.

Scanned with OKEN Scanner

LNH agresive forme localizate
(exceptînd LNH limfoblastic şi tip Burkitt)

Stadiul I, fără factori de prognostic: chimioterapie de intensitate moderată + radioterapie locală

Stadiul I, cu factori de prognostic şi stadiul II: CT agresivă + RT locală

Forme extraganglionare: CT agresivă + RT locală

LNH agresive forme diseminate
(sau localizate limfoblastic şi tip Burkitt)

CT agresivă

Rezultate

Forme diseminate:	generaţia	1	2	3
	RC %	la 5 ani		
		-53%	54-84%	54-84%
	Sv			
	(fără semne de boală)	la 7 ani		
		-50%	54-90%	70-80%
	Sv	la 13,5 ani		
		30%	69%	55-75%

Tratamentul formelor rezistente şi a reşutelor

Chimioterapie intensivă urmată de grefă medulară sau celule stem circulante. Chimioterapie agresivă (schema MIME, DHAP).

Bibliografie selectivă

1. Fermé C., Ibrahim A.: Hematologie maligne. Practique et therapeutique. Laboratories Lederle. Rugins, 1991
2. Fuller L.: Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas in adults and childrens. Raven Press Ltd. New York, 1988
3. Moormeier J. A., Williams F. S., Golomb H. M.: The staging of non-Hodgkin's lymphomas. Semin. Oncol. 17/1/: 43-50, 1990
4. Simon R., Durleman S. et al.,: The non-Hodgkin lymphoma pathologic classification project. Ann. Int. Med., 109: 939-945, 1988
5. Schwanborn J., Pfreudschuh M.: Die therapie der Non-Hodgkin-Lymphome. Oncol. Forum. 2: 2-20, 1992
6. Solal-Céligny Ph., Brousse N.: Limphomes non hodgkininens. Editions Frison-Roche. Paris, 1991
7. Tubiana M., Carde P., et al.,: Prognostic factors in non-hodgkin's lymphoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12: 503-514, 1985

Scanned with OKEN Scanner

X. NOŢIUNI DE TRANSFUZIOLOGIE

Ideea substituţiei sîngelui între indivizi a preocupat medicii încă din antichitate. De cele mai multe ori încercările au fost sortite eşecului cu apariţia unor complicaţii, frecvent letale. La începutul secolului nostru au apărut cunoştinţele teoretice care au pus bazele ştiinţifice ale transfuziei de sînge. În 1900 şi 1901, Landsteiner a publicat ipotezele sale privind grupele sanguine. El a recunoscut că serul uman conţine substanţe (aglutinine) care precipită (aglutinează) hematiile unor indivizi, dar nu ale tuturor. Astfel odată cu definirea sistemul ABO, transfuzia de sînge a devenit posibilă. Totuşi, faptul că accidente transfuzionale apăreau şi în cazul unor transfuzii de sînge izogrup ABO a dus la aprofundarea studiilor privind caracteristicile imunologice eritrocitare, lărgindu-se astfel sfera grupelor de sînge. Mai mult, la ora actuală se cunoaşte că orice component al sîngelui (eritrocite, leucocite, trombocite, proteine plasmatice) poate fi imunogenic atunci cînd este introdus într-un organism străin. De aceea se impune cunoaşterea tuturor consecinţelor ce pot decurge din transfuzia de sînge înainte de indicarea acesteia.

10.1. NOŢIUNI DE IMUNOLOGIE TRANSFUZIONALĂ

10.1.1. GRUPELE ERITROCITARE. NOŢIUNI GENERALE

Grupele eritrocitare sînt constituite din antigenii de suprafaţă ai eritrocitelor şi de anticorpii corespunzători acestor antigene.

A. *Antigenele eritrocitare*. Eritrocitele conţin pe suprafaţa lor o serie de glicoproteine şi glicolipide care constituie antigenele de grup sanguin. Apariţia acestor antigene este sub control genetic; apar la embrionul de 5-6 săptămîni, fiind definitive la sfîrşitul celei de-a treia luni de viaţă intrauterină. Pe baza acestor antigene s-au descris pînă acum aproximativ 19 sisteme de grupe sanguine. Acestea sînt: ABO (H), MNSs, P, Rh, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego, Yt, Xg, Ii, Dombrock, Colton, Vel, Gebrich, Chido, Rodgers. Aceste grupe sînt larg distribuite în populaţie, existînd şi un mare număr de grupe aşa-numite "private", atît de rare încît cîteodată se limitează doar la o familie. Transmiterea genetică a acestor grupe se face autosomal, cu excepţia sistemului Xg, legat de cromozomul X.

La aproximativ 80% din persoanele de rasă albă antigenele acestea sînt prezente atît pe suprafaţa hematiilor cît şi umori. Aceste persoane sînt numite "secretori" iar ceilalţi 20%, "nesecretori". Antigenele secretate sînt de tip A, B, H. Secreţia lor este codificată de gena secretoare numită Se.

B. *Anticorpii* corespunzători antigenelor eritrocitare sînt de tip IgM şi IgG. Anticorpii prezenţi în primele 2-3 luni de viaţă sînt primiţi prin laptele de mamă, capacitatea de a produce anticorpi proprii apărînd ulterior.

● Anticorpii antieritrocitari, după modul lor de acţiune pot fi aglutinine (aglutinează hematiile) sau hemolizine (le lizează). După temperatura la care

Scanned with OKEN Scanner

acţionează pot fi anticorpi la rece (temperatura optimă 4-20°C), de obicei de tip IgM, şi anticorpi la cald (temperatura optimă 37°C), de obicei de tip IgG.

● După origine anticorpii sînt de două tipuri, naturali sau spontani şi imuni sau cîştigaţi.

a. *anticorpii naturali* apar în serul indivizilor cărora le lipsesc antigenele corespunzătoare, fără o stimulare antigenică aparentă. Anticorpii naturali sînt direcţionaţi împotriva sistemelor ABO(H), Lewis, MNSs, P, Ii, foarte rar împotriva altor sisteme. Anticorpii naturali sînt aglutinine IgM, a căror activitate optimă este la 20°C. Ei produc aglutinarea hematiilor purtătoare de antigen corespunzător, şi într-o mică măsură hemoliză.

b. *anticorpii imuni* sau cîştigaţi sînt produşi la stimularea externă cu antigeni eritrocitari străini. Unele substanţe străine injectate pot avea o structură asemănătoare antigenelor eritrocitare putînd produce imunizare. De exemplu anatoxina tetanică prezintă o structură similară antigenelor A şi B. Deasemenea pe suprafaţa unor bacterii sau virusuri pot exista asemenea structuri. Anticorpii imuni sînt de obicei de tip IgG cu acţiune optimă la 37°C; pot trece bariera fetoplacentară (cei de tip IgM nu trec).

● Există 4 metode principale de detectare a anticorpilor de grup sanguin:

- testul aglutinării directe a hematiilor suspendate în mediu salin
- teste folosind hematii suspendate în mediu coloid, de exemplu albumina
- teste folosind hematii tratate enzimatic
- testul antiglobulină indirect (testul Coombs indirect)

Pe baza acestor teste anticorpii se clasifică în anticorpi compleţi şi anticorpi incompleţi. Anticorpii naturali, IgM, sînt compleţi iar cei imuni, IgG, de obicei incompleţi.

a. *anticorpii compleţi* produc aglutinarea eritrocitelor care conţin antigenul respectiv suspendate în mediu salin.

b. *anticorpi incompleţi* se fixează pe eritrocitele corespunzătoare, fără însă a produce aglutinarea lor în mediu salin. Aglutinarea se produce totuşi la suspendarea în mediu coloid. Deasemenea pot fi detectaţi prin teste care folosesc hematii tratate enzimatic sau prin testul Coombs indirect.

În general, majoritatea anticorpilor incompleţi pot fi detectaţi cu ultimele 3 metode menţionate, deşi unii anticorpi reacţionează doar la una sau două, fapt important pentru testarea preparatelor ce urmează să fie administrate bolnavilor politransfuzaţi.

10.1.2. SISTEME DE GRUPE ERITROCITARE

După cum s-a menţionat mai sus s-au descris mai multe grupe eritrocitare. Dintre acestea, sistemele ABO(H) şi Rh sînt cele mai importante, fiind responsabile de accidentele majore posttransfuzionale.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.2.1. SISTEMUL ABO(H).

Acest sistem este constituit din 4 grupe principale, AB, A, B, O, determinate de prezenţa sau absenţa pe suprafaţa eritrocitelor a două antigene, A şi B. Antigenele se află sub controlul unor gene aflate pe braţul lung al cromozomului 9. Produşii acestor gene nu sînt de fapt determinanţii antigenici de pe suprafaţa eritrocitelor ci sînt doar enzime, glicozil-transferaze, care fixează anumite monozaharide pe structuri acceptoare de pe suprafaţa eritrocitelor, dînd astfel conformaţia finală a antigenului. Produşii genelor A şi B sînt enzime active pe cînd produsul genei O este inactiv. Expresia antigenelor A şi B este însă condiţionată de produsul unei alte gene, H, care codifică deasemenea o enzimă care pregăteşte conformaţia structurii membranare pe care se vor ataşa monozaharidele transferate de produşii genelor A şi B. Astfel prezenţa genei H este esenţială pentru exprimarea fenotipurilor A, B şi AB. Indivizii cărora le lipseşte gena H, prezentînd doar alela inactivă h, prezintă grupa O_h (Bombay), foarte rar întîlnită.

● Deci eritrocitele de grup AB conţin ambele antigene, cele de grup B doar antigenul B cele de grup A doar antigenul A iar cele de grup O nici A nici B. În serul fiecărui individ există anticorpi naturali împotriva antigenelor care îi lipsesc. Astfel persoanele de grup A posedă în ser aglutinine anti B, cele de grup B, aglutinine anti A, cele de grup O posedă ambele aglutinine, iar celor de grup AB le lipsesc aceste aglutinine naturale. (vezi tabelul)

Grupele ABO

Grupul	Antigene eritrocitare	Anticorpi naturali	Frecvenţa aproximativă
AB IV	AB	-	5%
A II	A	anti-B	40%
B III	B	anti-A	10%
O I	-	anti-B şi anti-A	45%

● Subgrupele A. Antigenul A are mai multe variante, cele mai importante fiind A_1 şi A_2. Aproximativ 20% din indivizii de grup A şi AB aparţin subgrupei A_2, respectiv A_2B. Rareori, există la indivizii A_2 anticorpi anti-A_1.

● Pe lîngă anticorpii naturali tip IgM descrişi mai sus, pot apare şi anticorpi imuni anti A sau B, la persoane care au fost transfuzate cu sînge incompatibil, după o sarcină cînd mama este O iar fătul A sau B şi la unele persoane care au primit vaccin antipneumococic, TAB sau ATPA, aceşti produşi conţinînd structuri similare antigenelor A şi B.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea grupei ABO

Proba Beth Vincent			Proba Simonin			Rezultat
Ser test anti-A	Ser test anti-B	Ser test anti-AB	Hematii test A_1	Hematii test B	Hematii test O	Grupa
+	-	+	-	+	-	A
-	+	+	+	-	-	B
-	-	-	+	+	-	O
+	+	+	-	-	-	AB

10.1.2.2. SISTEMUL RH (RHESUS)

Sistemul Rh a fost demonstrat prima dată după expunerea eritrocitelor umane la un ser de iepure imunizat cu hematii de maimuţă Maccacus Rhesus. S-a observat că eritrocitele unor donatori aglutinau în prezenţa acestui ser (Rh pozitive) în timp ce hematiile altor donatori nu aglutinau (Rh negative). Ulterior sistemul Rh a fost definit ca un sistem antigenic complex determinat de 3 perechi de gene alelice apropiate, de pe cromozomul 1. Aceste gene sînt denumite C, respectiv alela c, D respectiv d, E respectiv e. Nu se cunoaşte în prezent vreo proteină codificată de gena d, astfel că notificarea d semnifică doar absenţa antigenului D. De la fiecare părinte se moştenesc un set de 3 gene rezultînd variate combinaţii genotipice. Astfel, dacă de la un părinte se moşteneşte setul CDe iar de la celălalt cDE, genotipul rezultant va fi CDe/cDE, fenotipul fiind CDE. Cel mai important antigen din sistemul Rh este antigenul D, determinarea grupei Rh făcîndu-se de fapt cu ser anti-D. Astfel persoanele care posedă antigenul D vor fi Rh pozitive (80-85% din populaţie) iar cele la care lipseşte antigenul D sînt Rh negative (15-20% din populaţie).

● Anticorpii anti Rh. Practic toţi anticorpii anti Rh sînt de tip imun, cîştigaţi. Izoimunizarea Rh, practic dezvoltarea de anticorpi anti-D apare la indivizii Rh negativi după transfuzii cu sînge Rh pozitiv, sau la mamele Rh negative după contactul cu celule Rh pozitive de la făt în timpul sarcinii sau la naştere. Şansa de a produce anticorpi anti Rh după o singură transfuzie cu sînge Rh pozitiv la o persoană Rh negativ este de 50%, iar după transfuzii repetate 80%. Transfuzia de sînge Rh pozitiv la un bolnav imunizat poate avea ca rezultat o hemoliză, uneori fatală. Cel mai frecvent anticorpii anti-D sînt de tip incomplet, IgG, dar pot fi şi IgM. Celelalte antigene din sistemul Rh sînt mult mai puţin imunogene, rar apărînd anticorpi anti E, C, c sau e, de obicei fără semnificaţie clinică.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.2.3. ALTE SISTEME DE GRUPE ERITROCITARE

Totalitatea antigenelor eritrocitare este tot atît de caracteristică pentru un individ ca şi amprentele digitale. O identitate antigenică între doi indivizi există numai în cazul gemenilor univitelini. Din acest motiv cu fiecare transfuzie se introduc în organismul individului o serie de antigene străine. Se impune deci cunoaşterea cel puţin a acelor sisteme de antigene eritrocitare care au importanţă clinică.

Sistemul MN Ss

Importanţa clinică nu este complet lămurită. Anticorpii antigenelor S şi s pot fi responsabili de boala hemolitică a noului născut. Anticorpii compleţi sînt reactivi la temperaturi scăzute. Dacă temperatura lor optimă de reacţie creşte, condiţiile de reacţie se deplasează în direcţia anticorpilor incompleţi.

Sistemul P

Este în legătură cu sistemul ABO şi Ii. Anticorpii în general sînt lipsiţi de importanţă clinică, însă anticorpii cu reactivitate la temperaturi mai înalte pot produce dificultăţi în testele de compatibilitate. Poate să apară şi ca autoanticorp (în hemoglobinuria paroxistică la rece).

Sistemul Ii

Face parte din antigenele care se schimbă timp de încă 18 luni după naştere. La nou născut predomină antigenul i, care după vîrsta de 18 luni este înlocuit cu I. În anumite anemii, leucemii acute şi cronice poate să scadă reactivitatea antigenelor I şi pe suprafaţa eritrocitului devine dominant antigenul i. Anticorpii sistemului sînt reactivi la temperaturi scăzute. Reacţia de aglutinare este amplificată de enzime proteolitice. Apar sub formă de alloanticorpi sau autoanticorpi. Autoanticorpii la rece au activitate anti I, reacţionează la +4°C iar titrul lor nu depăşeşte 1/8. Printr-o pertubare funcţională a clonei producătoare de anticorpi titrul creşte la cîteva mii şi amplitudinea termică se lărgeşte, reacţionînd şi la +37°C. Aceasta este anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la rece. Anticorpii în afara unei hemolize severe pot împiedica determinarea ABO în vitro.

Sistemul Lewis

Cuprinde antigenele Le^a şi Le^b. Sistemul este în strînsă corelaţie cu sistemul secretor. Toţi indivizii Le/a-b+/ sînt în acelaşi timp secretori ABH, pe cînd cei Le/a+b-/ nesecretori. Majoritatea indivizilor Le/a-b-/ sînt secretorii. Anticorpii sistemului sînt de cele mai deseori naturali, compleţi, iregulari, la rece, de tip IgM. Nu produc boală hemolitică a nou născutului (IgM nu traversează placenta) în schimb anticorpii anti Le^a pot produce hemoliză moderată posttransfuzională.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul Kell-Cellano

În afara antigenelor Kell/K/ şi Cellano/k/ cuprinde numeroşi antigeni, fiind un sistem complex. Antigenele sînt puternic imunogene, de aceea importanţa lor clinică este mare. Transfuzia antigenului K, antigen puternic, poate fi urmată de imunizare şi reacţie hemolitică. Dat fiind că majoritatea (peste 90%) indivizilor sînt homozigoţi kk, starea de recipient a individului KK este foarte riscantă, el primind în peste 90% din cazuri antigene străine /k/. Anticorpii sistemului sînt anticorpi la cald, imuni, de tip IgG. Pot produce şi boală hemolitică a noului născut.

Sistemul Duffy

Primele antigene descrise au fost Fy^a şi Fy^b. La ora actuală s-au descris mai multe antigene. Anticorpii sînt de tip IgG. Pot fi responsabili de reacţii hemolitice posttransfuzionale şi boala hemolitcă a noului născut.

Sistemul Kidd

Se cunosc două antigene Jk^a şi Jk^b. Anticorpii sînt de tip IgG, mai rar IgM. Nu par să fie în relaţie cu alte sisteme. Pot fi responsabili de reacţii hemolitice posttransfuzionale şi boala hemolitică a noului născut.

Sistemul Lutheran

La ora actuală se cunosc 14 antigene a sistemului. Este în relaţie cu sistemul secretor, Ii şi P. Importanţa clinică este minoră. Anticorpii rareori produc reacţii hemolitice, şi rareori sînt responsabili de boala hemolitică a noului născut.

10.1.3. ANTIGENELE LEUCOCITARE. SISTEMUL HLA.

Cele mai importante antigene de pe suprafaţa leucocitelor sînt cele aparţinînd sistemului HLA (human leucocyte antigen). Acest sistem a căpătat o importanţă majoră în ultimii ani odată cu dezvoltarea transplantelor de organe, dat fiind că aceste antigene se află pe majoritatea celulelor nucleate din organism. Pe suprafaţa limfocitelor se găsesc deasemenea mici cantităţi din antigenele ABO, iar pe suprafaţa granulocitelor se întîlnesc antigeni specifici nonHLA, fără o importanţă clinică deosebită.

● Sistemul HLA, sau complexul major de histocompatibilitate (MHC) este format de un grup de antigene codificate de un grup de gene aflate pe 6 locusuri apropiate, pe cromozomul 6. Fiecare individ are două gene alele pentru fiecare locus, una paternă şi una maternă, astfel că numărul maxim teoretic de antigene HLA este 12. Cele 6 locusuri sînt notate astfel: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ„HLA-DP. Se cunosc cîteva zeci de antigene specifice pentru fiecare locus. Tipizarea HLA a unui individ implică realizarea unei formule în care antigenii clar identificaţi sînt notaţi cu litere mari urmate de o cifră, iar antigenilor slab identificabili li se adaugă litera w (weak = slab). Iată un exemplu de formulă (sau

Scanned with OKEN Scanner

amprentă) HLA a unui individ: $A_1B_7Cw_7DR_9DQw_8DPw_5$.

Antigenele A, B şi C constituie antigene de clasa I (MHC class I), şi sînt răspîndiţi la nivelul majorităţii celulelor organismului, în timp ce antigenii D, de clasa II (MHC class II) se găsesc doar la nivelul limfocitelor B, macrofagelor, monocitelor, celulelor endoteliale. Aceşti antigeni sînt identificaţi direct cu anticorpi monoclonali, sau prin tehnica culturilor mixte.

● Anticorpii anti-HLA. În mod normal nu există imunitate naturală HLA. Frecvent însă anticorpi anti-HLA sînt decelaţi la femeile multipare, politransfuzaţi sau grefaţi. Aceşti anticorpi pot cauza reacţii febrile posttransfuzionale sau rejet de grefă. Anticorpii pot fi de tip IgM sau IgG, cei IgG de obicei citotoxici.

● **Importanţa determinării HLA.**

a. *Stabilirea parentajului.* Dat fiind numărul mare de antigene HLA, combinaţiile dintre aceste antigene dau aspecte cu un grad înalt de unicitate. Astfel, 15 tipuri de antigene HLA-A şi 20 HLA-B pot produce 20246 fenotipuri. Această mare varietate posibilă, conferă sistemului o mare putere de excludere a unui bărbat dintr-un număr de suspecţi de paternitate. Astfel dacă sistemul ABO are o putere de excludere de 17%, sistemul HLA are o putere de excludere de 90%.

b. *Asocierea HLA cu anumite boli.* Fenotipul HLA-B_{27} este asociat cu o incidenţă crescută a spondilitei anchilozante şi a sindromului Reiter. O incidenţă crescută a diabetului juvenil este asociată cu markerii HLA-DR_3 şi DR_4, hemocromatoza cu HLA-A_3 etc.

c. *Sistemul HLA în transplante.* Lipsa de compatibilitate HLA între donor şi acceptor determină reacţiile de rejet şi reacţia grefă contra gazdă. Nu toate organele transplantate se comportă la fel. Astfel dacă, grefa de cord poate fi realizată cu o compatibilitate minimă, în sistemele A şi B, reacţiile de rejet putînd fi depăşite relativ uşor prin tratament medicamentos, pentru grefa de măduvă, compatibilitatea trebuie să fie cît mai completă, atît pentru antigenii de clasa I cît şi pentru cei de clasa II. Deasemenea trebuie remarcat faptul că grefele din familie (părinţi, fraţi) prezintă şanse mult mai bune de reuşită decît cele nefamiliale, chiar dacă prezintă acelaşi grad de compatibilitate în vitro.

10.1.4. ANTIGENELE PLACHETARE

● Pe suprafaţa plachetelor se decelează antigene din grupul ABO, HLA-A, B şi C ca şi un număr de antigeni specific plachetari reuniţi sub simbolul HPA (human platelet antigen). Pînă acum au fost caracterizate 5 asemenea HPA (HPA_{1-5}), reprezentînd de fapt diverse porţiuni antigenice ale glicoproteinelor plachetare GPIb, GPIIbIIIa.

● Anticorpii antiplachetari apar la pacienţii politransfuzaţi şi la femeile multipare. Majoritatea anticorpilor antiplachetari sînt IgG cu specificitate anti-HLA.

Scanned with OKEN Scanner

Aproximativ la 50% din bolnavii care primesc transfuzii profilactice de trombociţi (mai ales la leucemici) apar anticorpi antiplachetari, care, prin scăderea duratei de viaţă a plachetelor pot scade eficienţa transfuziilor de plachete.

10.1.5. SEMNIFICAŢIA CLINICĂ A GRUPELOR SANGUINE.

● Importanţa patologică a grupelor de sînge în clinică constă în faptul că, în anumite condiţii, un antigen poate reacţiona cu anticorpul corespunzător cauzînd reacţii imune de diferite intensităţi. Toate grupele antigen-anticorp, eritrocitare, plachetare sau granulocitare pot cauza accidente imunologice, dar cele mai importante din acest punct de vedere sînt sistemele ABO şi Rh.

Principalele sindroame clinice datorate conflictului antigen eritrocitar - anticorp în transfuziologie sînt reacţiile posttransfuzionale şi boala hemolitică a nou-născutului.

10.1.5.1. Boala hemolitică a nou-născutului (BHNN)

BHNN apare prin trecerea anticorpilor tip IgG de la mamă la făt prin placentă, cu hemoliza eritrocitelor fetale. Majoritatea cazurilor de BHNN, apar în sistemul ABO, dar cazurile prin incompatibilitate Rh sînt mai grave. Aceasta apare atunci cînd o mamă Rh negativă imunizată în prealabil la antigenul Rh(D) devine gravidă cu un făt Rh pozitiv. Această imunizare apare de cele mai multe ori după o primă sarcină cu un făt Rh pozitiv, mai rar după transfuzii cu sînge Rh pozitiv. În timpul sarcinii foarte puţine hematii fetale traversează placenta, imunizarea producîndu-se în momentul hemoragiilor importante ce au loc la naştere, avort sau la manevre iatrogene cum sînt amniocenteza. Astfel riscul apariţiei BHNN la mame Rh negative cu parteneri Rh pozitivi este mic la prima sarcină crescînd după prima naştere. În lipsa profilaxiei cu imunoglobulină anti Rh(D), o sarcină cu făt Rh pozitiv va imuniza aproximativ 17% din mamele Rh negative. Un alt factor care influenţează riscul sensibilizării materne este genotipul tatălui. Astfel la taţii homozigoţi Rh(D) toţi copiii vor fi Rh(D) pozitivi în timp ce la heterozigoţi doar 50%.

● Boala hemolitică a nou născutului datorată incompatibilităţii ABO este destul de frecventă, apărînd cam la 20% din sarcinile cu incompatibilitate ABO între mamă şi făt. Astfel, dacă mama este de grup O iar fătul A sau B anticorpii pot trece placenta, afectînd hematiile fetale. Placenta este relativ impermeabilă pentru anticorpii naturali tip IgM, însă anticorpii imuni IgG pot trece. BHNN prin incompatibilitate ABO este de obicei mult mai puţin severă decît cea prin incompatibilitate Rh, şi apare de obicei la prima sarcină.

● Prevenirea BHNN prin incompatibilitate Rh se realizează prin profilaxia imunizării la mamele Rh negative, administrînd imunoglobulină anti Rh(D) în primele 72 ore după naştere, pentru a neutraliza hematiile fetale care au pătruns în circulaţia maternă la naştere şi de a împiedica astfel formarea de anticorpi proprii anti Rh(D). Administrarea prenatal de Ig anti D la 28-30 săptămîni previne cazurile de imunizare timpurie, care însă sînt rare şi de o mică importanţă clinică. Datorită

Scanned with OKEN Scanner

costului ridicat al Ig anti-D, se pare că atitudinea cea mai judicioasă este de a face profilaxia prenatală doar la prima sarcină, iar cea post-natală la celelalte sarcini, la mamele Rh negative cu parteneri Rh pozitivi.

10.2. TRANSFUZIA DE SÎNGE

● *Istoric.* Deşi asocierea sînge-viaţă a fost cunoscută şi de omul primitiv ideea de substituţie a sîngelui a fost de neconceput pînă la descrierea circulaţiei sanguine de către Harvey în 1628. În următorii 40 de ani au urmat experienţe cu transfuzii de la animale la om, dar cu rezultate dezastroase. Interesul pentru transfuzii a diminuat pînă în 1828, cînd Blundell a tratat cu succes o hemoragie postpartum direct cu sînge uman proaspăt. Abia însă după ce Landsteiner a descris grupele sanguine în 1901, şi după ce s-au sintetizat substanţe anticoagulante netoxice a început era ştiinţifică a transfuziilor. În 1937, la Chicago, s-a înfiinţat prima "bancă" de sînge, pentru colectare, testare, şi depozitare a sîngelui. În timpul celui de-al doilea război mondial s-au acumulat multe date practice preţioase în domeniul transfuziologiei de urgenţă. Ulterior, introducerea echipamentelor de plastic cu circuit închis a redus mult riscul contaminării, iar introducerea centrifugelor la rece şi a metodelor de separare în flux continuu (ferezã) au făcut posibilă utilizarea mult mai judicioasă a componentelor sanguine separate, cu reducerea atît a preţului transfuziilor cît mai ales a riscurilor de imunizare.

10.2.1. TRANSFUZIA DE SÎNGE INTEGRAL ŞI ERITROCITE

10.2.1.1. Principii de conservare a sîngelui şi masei eritrocitare.

Eritrocitele se pot conserva la 4°C sau îngheţate.

● Conservarea în fază lichidă duce rapid la scăderea viabilităţii eritrocitelor şi a capacităţii lor de a fixa oxigenul, prin scăderea 2,3 fosfogliceratului (2,3, DPG) şi a adenozintrifosfatului (ATP), prin alterări ale membranei eritrocitare, cu scăderea rezistenţei osmotice. Reinfuzate, în vivo, majoritatea eritrocitelor îşi recapătă proprietăţile normale. Cele care supravieţuiesc in vivo primele 24 ore, au apoi o durată de viaţă normală.

Soluţiile folosite pentru conservarea în fază lichidă sînt soluţii de acid-citrat-dextroză (ACD) sau citrat-fosfat-dextroză (CPD). Ulterior a fost introdusă şi soluţia citrat-fosfat-dextroză-adenină (CPDA) pentru menţinerea unui nivel mai crescut de ATP. Eritrocitele conservate la 4°C în ACD sau CDP şi reinfuzate vor fi viabile la 24h în proporţie de 70%, putînd fi transfuzate în primele 21 de zile de la recoltare.

● Pentru conservarea în fază solidă, eritrocite îngheţate la T° <80° C, este nevoie de agenţi protectori, cel mai utilizat fiind glicerolul. Îngheţarea se face fie lent, cu metode de refrigerare mecanică, la 80-120°C, fie rapid în azot lichid la -196°C. După dezgheţare, eritrocitele trebuie spălate de glicerol şi administrate în următoarele 24 ore. Cu metodele actuale aproximativ 80% din eritrocite sînt viabile după dezgheţare.

Scanned with OKEN Scanner

10.2.1.2. Preparatele de sînge integral şi eritrocite

A. *Sîngele integral.* Indicaţiile sîngelui integral sînt limitate la hemoragii acute grave (posttraumatice, digestive), cu hipovolemie. O unitate de sînge conţine 450-500 ml, la care se adaugă 60-70 ml anticoagulant tip ACD, CPD sau CPDA. Sîngele conservat corect la 2-6°C poate fi utilizat pînă la 21 zile de la recoltare (cel recoltat pe CPDA, pînă la 35-42 zile). Prin depozitare are loc o degradare a unor factori de coagulare, apare o trombopenie, o creştere a potasiului şi amoniacului. Din această cauză, în trecut se preconiza utilizarea de sînge "proaspăt", (adică sînge depozitat mai puţin de 3 zile), la bolnavii aflaţi în stare critică (politraumatizaţi, bolnavi aflaţi în stare de şoc, cu insuficienţă pluriorganică, CID). Totuşi, la ora actuală în majoritatea cazurilor, avantajele sîngelui proaspăt pot fi compensate printr-o terapie hidroelectrolitică adecvată, şi prin administrarea de trombociţi, concentrate de factori de coagulare etc.

B. *Masa eritrocitară* reprezintă forma de elecţie a transfuziilor în scopul corectării anemiilor. Indicaţia transfuziilor de eritrocite trebuie făcută însă raţional, doar la pacienţii cu anemie simptomatică, care necesită o corectare rapidă, sau care nu beneficiează de alt tratament. Indicarea automată a transfuziilor de eritrocite la o anumită valoare a hemoglobinei sau hematocritului (de exemplu la Hb≤10 g sau Ht≤30%) fără a se ţine seama de starea clinică a pacientului nu este o atitudine corectă.

● Prepararea masei eritrocitare se face prin centrifugare sau sedimentare, cu îndepărtarea a 80% din plasmă, ajungîndu-se astfel la un hematocrit de 60-90%. Pe lîngă aceasta există alte variante ale masei eritrocitare:

- *masa eritrocitară deleucocitată,* indicată pentru prevenirea reacţiilor febrile imunologice anti-HLA, sau pentru prevenirea imunizării HLA la un pacient candidat pentru transplant. Se folosesc mai multe metode pentru deleucocitare:
  - **a.** centrifugarea cu îndepărtarea stratului leucocitar
  - **b.** legarea eritrocitelor cu un polimer cu greutate înaltă şi sedimentarea lor.
  - **c.** filtrarea printr-un filtru cu microagregate, cea mai eficientă metodă.
- *masa eritrocitară spălată* se indică la pacienţii cu hipersensibilitate la plasmă, pentru prevenirea reacţiilor imunologice anti-proteine plasmatice. O parte din aceşti indivizi au o deficienţă congenitală de IgA avînd astfel anticorpi naturali anti IgA.

10.2.2. TRANSFUZIA DE GRANULOCITE

● *Recoltarea granulocitelor.* Dat fiind că doar aproximativ 5% din totalul granulocitelor se găsesc intravascular, cu un timp de înjumătăţire de 4-10 h, este necesară prelucrarea rapidă a 5-10 l de sînge pentru obţinerea unor cantităţi eficiente de granulocite. Colectarea se face prin leucafereză, cu un sistem special în care întreg

Scanned with OKEN Scanner

sîngele donatorului este împărţit în trei straturi, plasma cu trombociţii, eritrocitele şi granulocitele, plasma, trombociţii şi eritrocitele fiind apoi reinfuzate donatorului. Prin recoltare de la donatori sănătoşi, rareori se obţin cantităţi suficiente de granulocite. Pentru mărirea eficienţei se utilizează administrarea de corticoizi, care mobilizează granulocitele din ţesuturi. Recoltarea de la bolnavi cu LGC duce la obţinerea unor concentraţii importante de granulocite funcţionale, dar astăzi, rareori se utilizează astfel de donatori.

● *Transfuzia de granulocite se indică* în general la pacienţi leucopenici cu infecţii grave ce nu pot fi controlate cu antibiotice. Criteriile pentru administrare ar fi: granulocite 500/mm^3, febră cu agent patogen cunoscut, fără ameliorare după 48 h de tratament antibiotic corect. În ultimii ani indicaţiile transfuziilor de granulocite s-au restrîns considerabil dată fiind apariţia unor noi antibiotice deosebit de eficiente, şi a tratamentelor cu factori de creştere, cu scurtarea perioadelor de leucopenie post-citostatică.

● Efectele adverse ale transfuziei de granulocite sînt importante constînd din reacţii febrile frecvente, riscul apariţiei reacţiilor tip grefă contra gazdă. Utilizarea de granulocite compatibile HLA diminuă aceste riscuri, însă determinarea HLA este scumpă, nefiind la îndemîna majorităţii instituţiilor medicale.

10.2.3. TRANSFUZIA DE TROMBOCITE

Transfuziile de plachete sanguine sînt esenţiale în tratamentul şi prevenirea hemoragiilor severe poduse prin trombocitopenie. Utilizarea acestor transfuzii a făcut posibilă aplicarea unor chimioterapii agresive în cancere, cu reducerea riscului deceselor prin complicaţii ale tratamentului.

● *Recoltarea trombocitelor*. Dintr-o unitate de sînge se obţine o unitate de plachete, care conţine 7-10 x 10^{10} plachete. Se folosesc mai multe metode pentru recoltarea trombocitelor;

a. Folosirea trombocitelor de la donatori multiplii a fost pînă nu demult metoda standard, obţinîndu-se mici cantităţi de la mai mulţi donatori, care ulterior sînt amestecate. Această metodă este laborioasă, duce cu timpul la alloimunizare şi la scăderea astfel a eficienţei transfuziilor.

b. Metoda standard actuală constă în utilizarea unui singur donator, selectat din familie, sau compatibil HLA căruia i se aplică o trombocitofereză cu prelucrarea a 4-5 l de sînge timp de cîteva ore şi separarea astfel a 4-5 × 10^{11} plachete.

● *Păstrarea plachetelor*. Plachetele sînt păstrate la 20-25°C într-un recipient prevăzut cu un dispozitiv de agitaţie continuă pentru prevenirea formării de agregate. Viabilitatea plachetelor este păstrată aproximativ 5 zile. Păstrarea îngheţată este o metodă mult mai complexă şi scumpă şi este rezervată conservării plachetelor

Scanned with OKEN Scanner

proprii în vederea unei reinfuzări după o chimioterapie agresivă la bolnavii politransfuzaţi.

● Teoretic transfuzia unei unităţi de plachete ar creşte numărul de trombocite cu 20.000/mm³. Practic însă o unitate creşte în medie doar cu 10.000/mm³ numărul de plachete. O cauză importantă a lipsei de răspuns la transfuziile de plachete este apariţia de alloanticorpi, în special anti-HLA sau anti-HPA.

Indicaţiile transfuziilor de plachete. Este un subiect controversat. Majoritatea serviciilor de hematologie indică transfuziile de plachete la < 20.000/mm³, chiar şi în lipsa manifestărilor hemoragice. Există şi atitudini critice la adresa acestei practici, unii recomandînd transfuziile profilactice de plachete doar la ≤ 5000/mm³. Se pare că atitudinea corectă este diferenţiată, de la caz la caz. Astfel, în trombopeniile periferice, necesităţiile de transfuzii sînt mai mici, dată fiind o bună reactivitate a plachetelor restante, cu un risc redus de a face hemoragii grave chiar la plachetoze de 10.-20.000/mm³, pe cînd în trombopeniile centrale, mai ales în cele apărute postchimioterapie, hemoragiile sînt grave, justificînd astfel o administrare profilactică de plachete la valori de 20.000/mm³. În prezenţa hemoragiilor severe transfuziile de plachete sînt indicate chiar si la un număr teoretic "sigur" de plachete, de 40-50.000/mm³.

10.2.4. TRANSFUZIA DE PLASMĂ ŞI PREPARATE DE PLASMĂ.

Plasma conţine proteine plasmatice (albumină, factori de coagulare, imunoglobuline, enzime, etc.), toate aceste componente putînd fi folosite ca atare în scop de substituţie. Utilizarea plasmei integrale are indicaţii limitate, corectă şi eficientă fiind utilizarea componentelor.

10.2.4.1. Plasma proaspătă congelată (PPC) este porţiunea fluidă separată după centrifugarea unei unităţi de sînge, îngheţată la cel puţin -18°C în primele 6 ore de la colectare. Prin prelucrarea ulterioară a PPC se obţin componentele, în diverse grade de puritate.

Indicaţiile PPC:

a. În deficientele congenitale de factori ai coagulării (hemofilii, etc.) administrarea de plasmă corectează deficitul şi manifestările clinice, însă utilizarea de concentrare este mult mai eficientă. Plasma integrală este indicată în purpura trombotică trombocitopenică (PTT),în intoxicaţiile cu warfarină într-o primă fază, în deficitul de ATIII.

b. Situaţii în care tratamentul cu PPC este probabil benefic, dar nu constituie o indicaţie absolută, sînt coagularea intravasculară diseminată (CID) coagulopatia din insuficienţa hepatică, deficitul de proteină C şi S, supradozarea tratamentelor trombolitice.

Scanned with OKEN Scanner

c. PPC este contraindicată în corectarea unei hipovolemii sau ca sursă de alimentaţie parenterală. În aceste scopuri mai utile sînt soluţiile de glucoză, serul fiziologic, sîngele integral, respectiv preparatele de albumină, aminoacizi, lipide.

10.2.4.2. Crioprecipitatul se prepară prin dezgheţarea lentă, la 4°C, a PPC şi îndepărtarea supernatantului. Crioprecipitatul conţine nivele crescute de F VIIIC şi F von Willebrand (aproximativ de 5-10 ori mai mult ca în plasmă) nivele crescute de fibrinogen, fibronectină, F XIII, fiind astfel util în deficitele congenitale sau cîştigate în aceşti factori. Deasemenea poate fi folosit topic, ca adeziv tisular, prin combinarea cu trombină, formîndu-se instantaneu un coagul, capabil să oprească unele hemoragii; poate fi folosit deasemenea ca adeziv în chirurgia urechii medii sau în accelerarea vindecării ulcerelor varicoase.

10.2.4.3. Concentratele de complex protrombinic activat sînt folosite în tratamentul defectelor congenitale de F II, VII, X şi în hemofilia B (deficit de F IX).

10.2.4.4. Concentratele de F VIII sînt utilizate în tratamentul hemofiliei A (vezi capitolul "Tulburări ale Hemostazei").

10.2.4.5. Preparatele de albumină şi fracţiuni proteice sînt indicate în tratamentul şocului, pentru restabilirea presiunii coloidosmotice şi în unele cazuri de insuficienţă hepatică severă.

10.2.4.6. Imunoglobulinele cu administrare intravenoasă sînt preparate de puritate înaltă, care în ciuda costului deosebit de ridicat sînt utilizate din ce în ce mai mult la ora actuală.

● Indicaţiile sînt: infecţiile bacteriene grave în special la bolnavii imunodeprimaţi, infecţii virale, în special infecţia cu citomegalovirus la bolnavii cu transplant de măduvă, purpura trombocitopenică imunologică, trombopenia asociată HIV, profilaxia imunizării Rh la mamele Rh negative (imunoglobulină anti-D)

10.3. COMPLICAŢIILE TRANSFUZIILOR DE SÎNGE ŞI PREPARATE DE SÎNGE

Complicaţiile apar în aproximativ 5-6% din totalul transfuziilor chiar în condiţii de preparare corectă. Majoritatea acestor complicaţii sînt minore şi tranzitorii, însă uneori sînt grave, chiar fatale. De aceea, transfuziile nu trebuie administrate decît dacă beneficile sînt mult mai mari decît riscurile sau dacă nu există tratamente mai simple şi mai puţin riscante.

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţiile transfuziilor pot fi clasificate astfel;
- reacţii febrile
- reacţii alergice
- hipervolemie
- reacţii hemolitice
- embolia gazoasă
- tromboflebita
- reacţii datorate infectării sîngelui
- transmiterea de boli infecţioase
- hemosideroza posttransfuzională
- complicaţiile transfuziilor masive
- purpura posttransfuzională.

10.3.1. Reacţiile febrile. Deseori apare o creştere a temperaturii corporale după transfuzii, însa la 2-5% din cazuri apare febră marcată, precedată de frison. Reacţiile febrile apar de obicei la femeile multipare şi la politransfuzaţi; sînt mediate de anticorpi anti-HLA sau anti-HPA.

La apariţia primei reacţii febrile, încetinirea ritmului, administrarea de antiinflamatorii sau a unui sedativ poate permite continuarea transfuziei. La pacienţii cu un istoric de reacţii febrile, administrarea profilactică de antiinflamatorii (nesteroidice sau steroidice), previne sau atenuează reacţiile. În caz că aceste metode nu au succes trebuie folosite preparate deleucocitate, sau compatibile HLA.

10.3.2. Reacţii alergice. Apar la 1% din transfuzii, constînd din erupţii urticariene, apărute la scurt timp de la începutul transfuziei. Uneori apare cefalee, greţuri, vărsături, edem al feţei, edem glotic, rareori tabloul de şoc anafilactic.

● Unele reacţii sînt mediate de anticorpii anti IgA. S-au descris două tipuri de reacţii anti-IgA. Un prim tip de reacţie este mediat de anticorpi anti-idiotip IgA, la pacienţi politransfuzaţi sau multipare, fără a avea un deficit congenital de IgA, reacţiile fiind puţin severe, iar un al doilea tip de reacţie apare la pacienţii cu deficit congenital de IgA care dezvoltă titruri mari de anticorpi anti-IgA, reacţiile apărînd la prima transfuzie şi fiind severe. Ambele tipuri de anticorpi anti-IgA sînt de tip IgG şi leagă complementul.

● Tratamentul reacţiilor slabe cutanate constă în încetinirea ritmului transfuziei şi administrarea de antihistaminice, în timp ce reacţiile severe necesită administrarea de adrenalină s.c. sau i.v. şi de corticoizi. Pacienţii cu astfel de reacţii în antecedente trebuie să primească pe cît posibil preparate deleucocitate sau masă spălată. Pacienţii cu titruri mari de anticorpi anti-IgA trebuie să primească sînge de la donatori deficienţi în IgA.

10.3.3. Hipervolemia sau supraîncărcarea circulatorie, rezultă în edem pulmonar acut, apărînd mai ales la bătrîni şi la copii mici, cu anemii cronice sau boli

Scanned with OKEN Scanner

cardiace preexistente. Administrarea de preparate concentrate reduce riscul supraîncărcării.

● Tratamentul constă în întreruperea imediată a transfuziei şi tratamentul edemului pulmonar acut (oxigen, morfină, diuretice, cardiotonice, aplicarea de garouri, etc).

10.3.4. Reacţiile hemolitice. Sînt printre cele mai grave accidente posttransfuzionale apărînd de obicei prin incopatibilitate de grup eritrocitar, dar uneori şi prin administrarea de sînge gata hemolizat sau păstrat prea mult timp sau incorect.

Reacţiile prin incompabilitate de grup apar fie prin liza hematiilor donatorului fie prin liza hematiilor primitorului.

a. majoritatea reacţiilor hemolitice apar prin liza hematiilor primite de către anticorpii specifici ai primitorului, mai ales în sistemul ABO sau Rh. În general cele mai severe reacţii apar în sistemul ABO. Mecanismul hemolizei depinde de tipul anticorpului. În cazul anticorpilor naturali anti-A şi anti-B de tip IgM, se produce fixarea şi activarea complementului cu liza intravasculară a hematiilor. În cazul anticorpilor IgG anti Rh(D), nu se produce activarea complementului, hematiile acoperite de anticorpi fiind fagocitate de macrofagele SRH (sistemul reticulo-histiocitar), avînd loc o hemoliză extravasculară.

b. Distrugerea hematiilor primitorului apare mult mai rar, în cazul transfuziei de sînge grup O conţinînd anticorpi anti-A şi anti-B. Reacţiile sînt de obicei mai puţin severe, deşi s-au descris şi cazuri fatale,

● Tabloul clinic este caracterizat prin 4 faze: faza şocului hemolitic, faza post-şoc, faza oligurică şi faza diuretică.

a. *Faza şocului hemolitic.* Simptomele apar uneori după 50-100 ml de sînge alteori abia la cîteva ore de la transfuzie. Severitatea simptomelor este determinată de titrul anticorpilor şi de capacitatea lor de a fixa complementul. Simptomatologia tipică constă în dureri lombare cu iradiere în coapse, anxietate, eritem al feţei, cefalee, dureri precordiale, greţuri, vărsături, tahicardie, febră, hipotensiune. Cîteodată, tabloul este asemănător şocului anafilactic cu hipotensiune severă, colaps. În aprox. 50% din cazuri apare şi un sindrom hemoragipar datorat unui proces de CID, declanşat de produşi rezultaţi din degradarea eritrocitelor. La pacienţii aflaţi sub anestezie generală tabloul poate fi mascat, semnele ce pot sugera o reacţie hemolitică fiind o creştere bruscă a frecvenţei cardiace, hipotensiune, hemoragie incontrolabilă.

b. *Faza post-şoc* este caracterizată de semnele hemolizei, în speţă hemoglobinurie şi icter. Hemoglobinuria apare de obicei la prima emisie de urină şi poate fi tranzitorie. Icterul, cu predominenţa bilirubinei indirecte apare de obicei la 12 ore de la transfuzie, atingîd maximul în ziua următoare, persistînd cîteva zile. Valoarea hemoglobinei scade brusc, în funcţie de gradul hemolizei. Pe frotiul sanguin se pot pune în evidenţă aglutinate de hematii, apărînd deasemenea o moderată leucocitoză, 15-20.000/mm^3.

Scanned with OKEN Scanner

c. *Faza oligurică*. La majoritatea pacienţilor apare insuficienţa renală acută prin necroză tubulară. Afectarea renală este cu atît mai gravă cu cît hemoliza s-a instalat mai brutal, fiind favorizată şi de preexistenţa unei boli renale sau de o stare de şoc.

- Mecanismele care duc la afectarea renală nu sînt clar definite, fiind probabil vorba de o activare a coagulării pe fondul unei staze în microcirculaţia renală, cu ocluzia capilarelor şi necroză.
- Anuria completă este rară. Faza obligurică durează 6-12 zile, dar poate persista şi peste 3 săptămîni.

d. *Faza diuretică* constă în reluarea, mai frecvent gradată, a diurezei. Treptat, simptomatologia clinică şi de laborator a fazei oligurice remite. În această etapă, poate apare o pierdere masivă de apă şi electroliţi care, netratată, poate provoca decesul.

● **Diagnostic.** În cazul suspiciunii unei reacţii hemolitice, transfuzia se opreşte imediat şi următoarele probe vor fi prelevate;

a. Eşantionul de la bolnav prelevat înaintea transfuziei pentru stabilirea grupei şi a compatibilităţii directe.
b. Eşantioane din reactivii utilizaţi pentru tipizare.
c. Eşantioane din preparatele de sînge transfuzate, care întotdeauna trebuie ţinute 24 ore după transfuzie, pentru o eventuală confruntare.
d. Un eşantion de sînge de la bolnav, prelevat dintr-o venă aflată la distanţă de cea în care s-a făcut transfuzia.
e. Eşantion de urină. Prima urină după transfuzie este foarte importantă dat fiind că uneori hemoglobinuria este tranzitorie.

● Elementele care stabilesc diagnosticul unei reacţii hemolitice sînt: hemoglobinemia, hemoglobinuria, hiperbilirubinemia indirectă apărute într-un context de transfuzie cu sînge incomparatibil, cu simtomatologia clinică susmenţionată.

● **Tratament.** Constituie o urgenţă medicală şi constă în;

a. oprirea transfuziei
b. administrarea de 80-120 mg Furosemid i.v.
c. transfuzii de masă eritrocitară spălată, compatibilă
d. perfuzie de soluţii izotonice pentru susţinere hemodinamică şi corticoizi i.v.
e. în cazul prezenţei CID, plasmă proaspătă, inhibitori de enzime, discutabil fiind rolul heparinei.
f. tratamentul insuficienţei renale acute
- reechilibrare hidroelectrolitică
- hemodializă

Scanned with OKEN Scanner

10.3.5. Embolia gazoasă. Deşi la indivizii sănătoşi, introducerea unei mici cantităţi de aer nu creează probleme deosebite, la indivizii în stare critică, introducerea în circulaţie a 10-50 ml aer poate duce la deces. Este necesar ca înaintea transfuziei să se elimine aerul aflat pe tubulatura aparatului de perfuzie.

- Simptomatologia constă în cianoză, dispnee, apărute brusc, tahicardie, sincopă.
- Gestul de urgenţă cînd se suspectează o embolie gazoasă este plasarea bolnavului pe partea stîngă, cu capul decliv, aerul ieşind astfel din ventricolul drept.

10.3.6. Tromboflebita. Este una din complicaţiile redutabile ale transfuziei fiind uneori asociată septicemiei prin sînge infectat. Apare mai ales în cazul venelor încanulate cu canule de plastic, atunci cînd se menţine canula mai mult de 12 h. Tromboflebitele apar mai ales la nivelul safenei, mai rar la nivelul venelor membrului superior sau la nivelul jugularei. Pentru evitarea tromboflebitelor este contraindicată folosirea de canule de plastic de lungă întrebuinţare la acei pacienţi politransfuzaţi, care "trăiesc prin venel lor" (hemofilici, pacienţi cu anemie aplastică etc.).Totuşi, la unii pacienţi, aflaţi în stare gravă, sau la care venele sînt greu abordabile, se impune folosirea canulelor; la apariţia primelor semne ale flebitei canulele trebuie însă schimbate, cu prelevare de hemoculturi şi examen bacteriologic al canulei.

10.3.7. Reacţii datorate infectării produselor de sînge. Infectarea sîngelui după recoltare este o eventualitate rară în condiţii normale. Totuşi, atunci cînd apare este de obicei însoţită de şoc endotoxinic grav, mai ales în infecţiile cu Gram negativi. Multiplicarea germenilor are loc la temperatura camerei, fiind esenţială refrigerarea imediată după recoltare a produselor de sînge, şi utilizarea lor cît mai rapid după încălzire.

- Clinic, administrarea de sînge masiv infectat este urmată la scurt timp de febră, frisoane, stare de prostraţie, hipotensiune, vărsături, diaree, melenă. În lipsa tratamentului moartea survine în cîteva ore. Diagnosticul este stabilit prin hemoculturi şi prin examen bacteriologic direct.
- Tratamentul constă în măsuri de combatere a şocului, tratament antibiotic în doze mari, cu spectru larg.

10.3.8. Transmiterea de boli contagioase. În trecut bolile recunoscute ca transmise prin sînge erau sifilisul, malaria şi hepatita. De cînd toţi donatorii sînt testaţi RBW, transmiterea sifilisului a fost practic eradicată. Testarea de rutină pentru hepatită B a redus mult transmiterea ei,rămînînd însă problema unor alte infecţii virale, hepatita C (nonA nonB), citomegalovirusul (CMV), virusul Epstein Barr, mai nou HIV. S-au descris deasemenea cîteva cazuri de transmitere a toxoplasmozei şi brucelozei.

- În prezent se speră ca prin screeningul pentru hepatită C şi mai ales HIV,

Scanned with OKEN Scanner

ca şi prin evitarea preparatelor obţinute de la mai mulţi donatori şi prin tratarea preparatelor cu diverşi agenţi fizico-chimici să se reducă incidenţa transmiterii acestor boli. O altă strategie este generalizarea sistemului de donare gratuită, ceea ce ar elimina dintre donatori diverse grupuri sociale (drogaţi, vagabonzi, etc) care ar dona exclusiv pentru avantaje materiale, şi care sînt şi mai expuşi maladiilor transmisibile.

10.3.9. Hemosideroza postransfuzională, defineşte depunerea crescută de fier în ţesuturile politransfuzaţilor pentru boli ce nu sînt caracterizate prin pierderi de sînge. Organismul elimină în mod normal, în lipsa hemoragiilor, o cantitate mică de fier (<1mg/zi). Astfel, prin aport crescut de sînge, la distrugerea hematiilor, fierul se va acumula progresiv, mai ales în ficat, splină, dar şi în ganglionii limfatici, măduvă osoasă tegumente, pancreas, rinichi, glande endocrine.

- De obicei hemosideroza postransfuzională nu dă manifestări clinice, cu excepţia unei hiperpigmentări. Totuşi, uneori poate apare o afectare hepatică importantă, diabet zaharat, atrofie gonadică, insuficinţă cardiacă. Hemosideroza posttarnsfuzională apare mai ales la bolnavii care necesită cantităţi mari de sînge, timp îndelungat (talasemii, anemii aplastice, anemii refractare, anemii hemolitice cronice).
- Administrarea deferoxaminei (Desferal) un agent chelator, va ameliora supraîncărcarea cu fier, trebuind utilizată profilactic la toţi bolnavii la care se prevăd transfuzii repetate, pe o perioadă lungă de timp.

10.3.10. Complicaţiile transfuziilor masive. Pacienţii care primesc transfuzii masive (mai mult de 5 l/24 h) sînt susceptibili de a face tulburări de ritm cardiac, pînă la fibrilaţie ventriculară.

- Cauzele ar fi un exces de citrat care fixează calciul, ducînd la o scădere a calciului ionic, o hiperpotasemie, o scădere a pH-ului sanguin sau eventual temperatura scăzută a sîngelui.
- Aceste complicaţii pot fi prevenite printr-o încălzire corespunzătoare a sîngelui şi prin administrarea de gluconat de calciu (10 ml Ca gluconic 10% pe litrul de sînge după administrarea primilor 2 litri).

10.3.11. Purpura postransfuzională. Este un sindrom foarte rar care apare mai ales la multipare, fiind definit ca purpură severă care apare tardiv, la 5-7 zile de la o transfuzie, cauzată de o trombopenie severă. Indivizilor la care apare acest sindrom le lipsesc unii antigeni plachetari avînd anticorpi naturali împotriva acestor antigeni. Se pare ca după o transfuzie cu plachete ce conţin acei antigeni se dezvoltă izoanticorpi care distrug şi plachetele proprii, distrucţia fiind mediată de complexe imune plachete primite-anticorpi antiplachetari. Astfel plachetele proprii sînt "martori inocenţi" atacul nefiind îndreptat iniţial împotriva lor.

În mod normal purpura dispare după 3-6 săptămîni. Tratamentul constă în corticosterorizi, iar mai nou, în doze mari de imunoglobuline intravenoase.

Scanned with OKEN Scanner

XI. TRASPLANTUL MEDULAR ASPECTE GENERALE. INDICAŢII ŞI COMPLICAŢII

Practicarea transplantului medular a început în jurul anului 1960 în SUA, la cazurile disperate de leucemie acută, aflate în afara posibilităţilor terapeutice convenţionale, motiv pentru care rezultatele nu au fost încurajatoare de la început.

Transplantul medular (T.M.) permite aplicarea unui tratament citotoxic agresiv pentru distrugerea celulelor patologice (maligne sau nemaligne) ale gazdei, fără a fi împiedicaţi de toxicitatea hematologică întrucît grefonul permite refacerea imunohematologică a gazdei.

Tipurile de transplant medular

Transplantul medular poate fi:

a) singenic;
b) alogenic;
c) autolog (autotransplant).

a) Transplantul medular singenic.

Măduva provine de la indivizi ai aceleiaşi specii, identici genetic (gemeni monozigoţi). Astfel de surse ideale sînt rar disponibile.

b) Transplantul alogenic.

Măduva osoasă provine de la indivizi ai aceleiaşi specii, diferiţi genetic, dar HLA identici. Se admite ca donatorii să fie diferiţi la nivelul unui singur locus HLA (mismatched), întrucît s-a constatat statistic că durata de supravieţuire, frecvenţă şi gravitatea complicaţiilor nu diferă semnificativ faţă de cazul donatorilor HLA absolut identici. În cazul în care donatorul şi bolnavul sînt diferiţi la nivelul a două sau mai multe locusuri HLA, complicaţiile sînt foarte numeroase şi în aceste cazuri se preferă autotransplantul.

Donatorii pot fi:

- Fraţi sau surori HLA identici. Şansa ca doi fraţi să fie HLA identici este de 25% întrucît genele complexului major de histocompatibilitate se transmit în bloc şi fiecare individ moşteneşte un haplotip de la mamă şi unul de la tată, aşa încît în fiecare familie pot apare numai patru combinaţii ale haplotipurilor (fig. 1).
- Donatori neînrudiţi dar HLA identici. S-au realizat registre internaţionale computerizate de donatori benevoli.

Scanned with OKEN Scanner

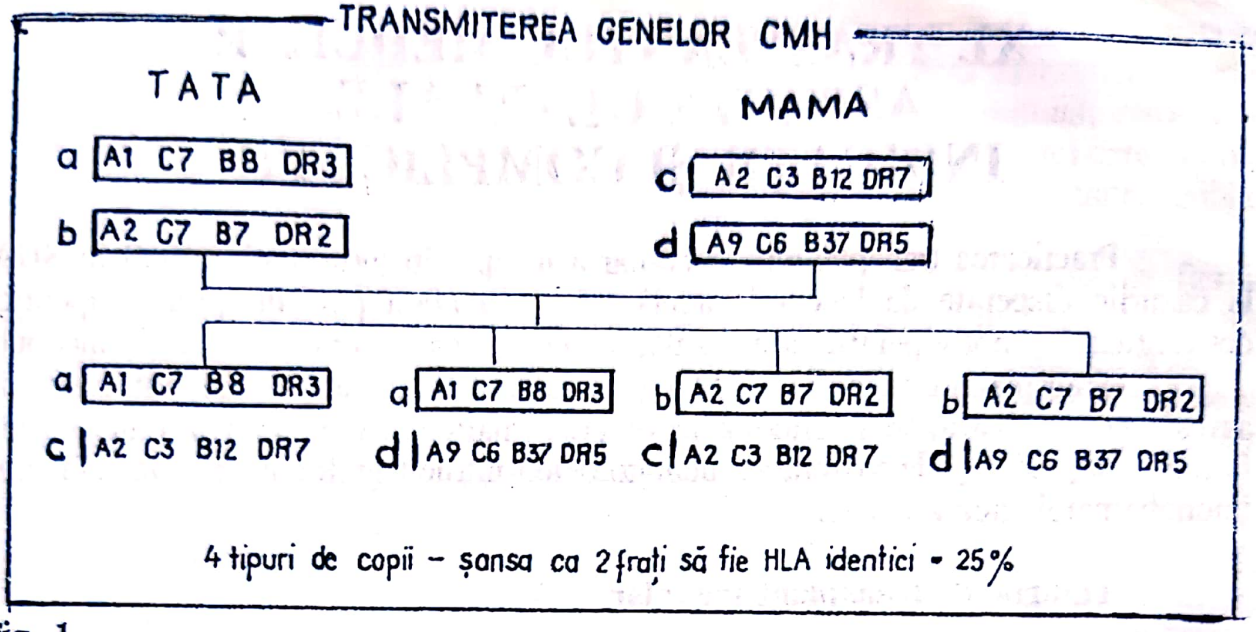


Fig. 1

c) Transplantul medular autolog (autotransplantul).

Principiul autotransplantului este următorul: în tumorile sensibile, eradicarea bolii poate necesita o intensificare terapeutică (chimio + radioterapie) - ceea ce implică o aplazie de lungă durată, uneori definitivă. Transfuzia măduvei osoase autologe, prelevată în prealabil, permite reconstituirea unei hematopoieze normale în aproximativ 25 zile.

Tehnica:

1. Măduva se prelevează cînd bolnavul se află în remisiune sau în stadii ale bolii cînd aceasta nu este infiltrată cu celule maligne.
2. Se conservă în azot lichid.
3. Pregătirea bolnavului prin chimio + radioterapie pentru eradicarea bolii (condiţionare).
4. Măduva este reinfuzată ulterior.

Eliminarea eventualelor celule maligne restante (boală reziduală), aşa numita purjare a măduvei, in vitro se poate face prin mai multe metode:

1. Agenţi citostatici in vitro.

Citostaticul folosit trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

a) să aibă o acţiune bine stabilită asupra tumorii respective
b) să poată fi utilizat la concentraţii superioare celor tolerate in vivo
c) să fie activ direct in vitro
d) să aibă o toxicitate hematologică tolerabilă

S-au folosit în special derivaţi ai ciclofosfamidei: 4-hidroperoxiciclofosfamida (4HC) sau neofosfamida (ASTA-Z), derivaţi ai etoposidei (VP16-123) sau asocieri de mai multe citostatice (VP16+Ara C, VP16+ASTA-Z, etc.).

Scanned with OKEN Scanner

2. Anticorpi monoclonali.

Anticorpii monoclonali singuri nu pot distruge celulele maligne. Se cuplează cu:

- complement
- particule metalice
- imunotoxine
- bile flotante

Manipularea se desfăşoară în doi timpi: - 1) incubarea suspensiei celulare cu anticorpul sau anticorpii monoclonali (CD 9 şi CD 10 pentru eliminarea celulelor CALLA pozitive, CD 20 pentru tratarea măduvei osoase a bolnavilor cu limfom non Hodgkin cu celule B, CD 2, CD 5, CD 7 în proliferările maligne ale celulelor T, CD 14 şi CD 15 în leucemia acută mieloblastică). Această fază este urmată de:

Adăugarea complementului şi incubare 30-60 minute la 37°C. Apoi complementul se elimină prin spălare înainte de congelarea celulelor.

Cuplarea unui anticorpi monoclonal specific celulelor tumorale respective cu o toxină (ricin), care va distruge astfel selectiv celulele maligne.

Fixarea anticorpilor monoclonali pe celula ţintă cu adăugarea unor microsfere magnetice acoperite cu imunoglobuline care recunosc anticorpii monoclonali. Ansamblul bile-celule este apoi eliminat prin traversarea unui cîmp magnetic.

Epurarea prin bile flotante: acest sistem utilizează bile de plastic cu densitate mică acoperite cu anticorpi monoclonali selecţionaţi pentru a recunoaşte celulele maligne şi care vor fi îndepărtate prin decantare.

3. Utilizarea tehnicilor de cultură.

Punerea în cultură a unui grefon medular blastic timp de 10 zile permite expansiunea progenitorilor hematopoietici normali în detrimentul celulelor leucemice care dispar în cîteva zile.

4. Fotosensibilizarea.

Agentul fluorescent (merocianina) se fixează preferenţial pe membrana celulelor exictabile, deci şi a blaştilor, şi care prin expunerea la lumină determină moartea celulelor.

În prezent nu se mai pune accent atît de mare pe tratamentul in vitro al grefonului, întrucît s-a constatat că frecvenţa reşutelor nu este influenţată semnificativ. Frecvenţa mai mare a reşutelor în autotransplant decît in transplantul alogenic s-ar datora mai ales absenţei reacţiei grefă contra leucemie (GVL), care apare în transplantul alogenic (celulele T şi NK ale donatorului inhibă proliferarea celulelor leucemice).

Restabilirea hematopoiezei normale în autotransplant se poate realiza prin administrarea măduvei osoase autologe sau a celulelor stem periferice.

Autotransplantul de celule stem perferice

În cazul subiecţilor sănătoşi există un număr mic de precursori hematopoietici circulanţi (1-2% din numărul celulelor stem medulare). Cu ajutorul

Scanned with OKEN Scanner

separatoarelor de celule care extrag şi concentrează precursorii se poate obţine cantitatea de celule stem necesară pentru restabilirea hematopoiezei în 20-30 şedinţe de citofereză. S-a demonstrat că în cazul bolnavilor supuşi unei chimioterapii agresive, în timpul perioadei de regenerare se produce o recirculaţie sanguină importantă de celule stem, aşa încît în această perioadă sînt necesare doar 4-5 citofereze pentru a obţine numărul de precursori necesari. Tehnicile de separare şi congelare a celulelor stem periferice sînt aceleaşi cu cele utilizate pentru măduva osoasă.

Indicaţiile transplantului medular

A. Indicaţiile transplantului medular alogenic

a) Afecţiuni maligne

1. Leucemia acută mieloblastică (în prima sau a doua remisiune completă).

Datele din literatură sînt controversate, unii autori constatînd că supravieţuirea şi intervalul liber de boală la bolnavii transplantaţi în prima remisiune completă nu sînt semnificativ mai mari faţă de bolnavii trataţi cu chimioterapie convenţională. Transplantul medular efectuat în prima remisiune completă permite o supravieţuire de lungă durată de aproximativ 45-65%, iar la bolnavii transplantaţi în a doua remisiune completă - supravieţuirea fără reşută la 2 ani este de aproximativ 30% (rezultate superioare chimioterapiei convenţionale).

2. Leucemia acută limfoblastică - în prima remisiune completă dacă este posibil (la adulţi). Rezultatele obţinute în remisiune sînt net superioare celor obţinute în cazul reşutei.

Bolnavii sub 40 ani, care au un frate sau o soră HLA identici, aflaţi în a doua sau a treia remisiune completă după o reşută medulară, reprezintă de asemenea o indicaţie de transplant alogen. Pentru bolnavii în a doua remisiune completă după o reşută extramedulară indicaţia transplantului este discutabilă.

3. Leucemia granulocitară cronică. Este preferabil ca transplantul să se realizeze în prima fază cronică. În aceste condiţii supravieţuirea de lungă durată, fără semne de boală, este de aproximativ 50%.

4. Sindroamele mielodisplazice şi leucemiile secundare. În acest caz se pun cîteva probleme particulare.

- mielofibroza, uneori importantă, pune probleme de priză a grefei
- chiar dacă masa tumorală este relativ mică, condiţionarea trebuie să se facă ca în leucemiile acute, datorită riscului reşutelor
- în cazul leucemiilor induse prin iradiere accidentală se va utiliza pentru condiţionarea bolnavilor numai chimioterapia sau eventual şi iradiere corporeală totală cu doze mici.

5. Limfoamele non-Hodgkin cu grad înalt de malignitate (limfom Burkitt, limfom limfoblastic).

6. Mielomul multiplu: la bolnavi sub 50 ani în stadii precoce ale bolii.

Scanned with OKEN Scanner

7. Alte hemopatii maligne (s-au raportat succese izolate ale alogrefei la bolnavi cu leucemie cu celule păroase, histiocitoză malignă, sindrom hipereozinofilic.

b) Afecţiuni nemaligne

1. Boli ale seriei eritrocitare - β-talasemia, drepanocitoza, boala Blackfan-Diamond.
2. Aplazia medulară gravă.
3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.
4. Deficite ale imunităţii specifice.
5. Boli ale celulelor fagocitare: agranulocitoza Kostman, boala Chediak-Higashi, limfohistiocitoza familială.
6. Boli metabolice: osteopetroza malignă, mucopolizaharidoze.

B. Indicaţiile transplantului medular autolog

1. Limfoamele non-Hodgkin agresive:
- cu grad înalt de malignitate (limfom Burkitt, limfom limfoblastic)
- cu grad intermediar de malignitate
- la bolnavii la care nu s-a obţinut remisiunea completă sau au recăzut
- la bolnavii cu risc crescut de reşută

2. Boala Hodgkin - în stadiile III şi IV
3. Mielomul multiplu (în special autotransplant de celule stem periferice)
4. Leucemiile acute limfoblastice sau mieloblastice (în absenţa donatorului HLA identic).
5. Tumorile solide pentru a permite aplicarea unui tratament antitumoral agresiv fără a fi limitaţi de toxicitatea hematologică: carcinomul bronşic cu celule mici, cancerul testicular, sarcomul Ewing, neuroblastomul, cancerul mamar, cancerul ovarian, glioblastomul, melanomul.

Etapele transplantului medular

A. Transplantul medular alogenic
- găsirea donatorului (tipajul HLA)
- condiţionarea bolnavului
- prelevarea şi pregătirea măduvei
- administrarea măduvei

B. Transplantul medular autolog
- prelevarea şi conservarea măduvei (sau a celulelor stem periferice prin 4-5 şedinţe de citoferează)
- condiţionarea bolnavului
- administrarea măduvei

Scanned with OKEN Scanner

● *Condiţionarea bolnavului*

Condiţionarea prezintă etapa de pregătire a bolnavului in vederea transplantului prin chimio ± radioterapie.

Scopurile condiţionării sînt:

a) distrugerea celulelor (maligne sau nemaligne) ale gazdei

b) imunosupresia gazdei

c) crearea spaţiului care să permită stabilirea şi recepţionarea la nivel medular a celulelor grefonului (fenomenul "homing").

Agenţii folosiţi au capacitate diferită de imunosupresie sau de distrugere a celulelor gazdă, după cum urmează:

Tabel I

Agentul	Capacitatea de distrugere a celulei gazdei	Imunosupresia
1. TBI	+++	+++
2. TLI	+	+++
3. CICLOFOSFAMIDA	+	+++
4. BUSULFAN	+++	+
5. ARA-C	+++	++
6. ETOPOSIDE	++	++
7. SAL	-	+++

1. TBI = iradiere corporeală totală (total body iradiation)
2. TLI = iradiere limfoidă totală: manta + Y inversat (total lymphoid iradiaton)
3. SAL = ser antilimfocitar

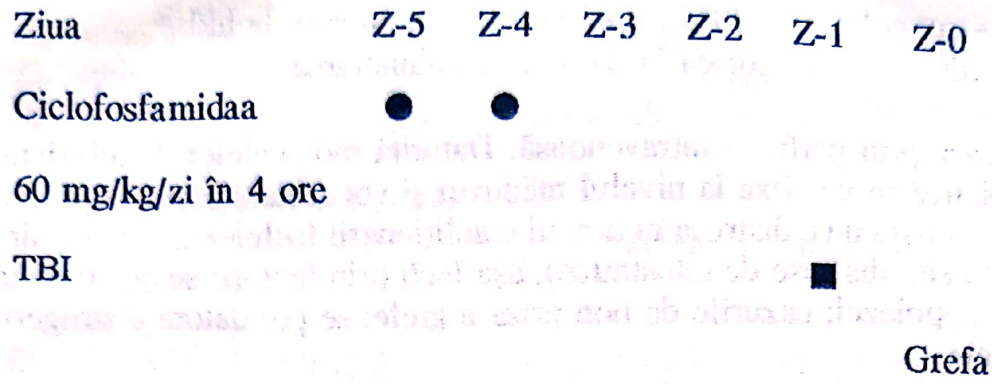
Principiul pentru alegerea tipului condiţionării ar fi următorul:

Tabel II

Afecţiunea	Efect citotoxic necesar	Efect imunosupresor necesar
1. Hemopatii maligne	+++	+++
2. Aplazie medulară	+	+++
3. Deficite imunitare	+++	+

În figura 2 este exemplificată o schemă de condiţionare (Endoxan - TBI).

Scanned with OKEN Scanner



Z-5 = ziua a 5-a înaintea grefei

Fig. 2 - Exemplificarea unei scheme de condiţionare.

Pe toată perioada condiţionării este necesară asigurarea unei diureze abundente şi alcaline, cu un aport de lichide de 4 l/m²/24 h. În cazul condiţionării cu ciclofosfamidă este necesară administrarea de Uromitexan (mesna) pentru prevenirea cistitei hemoragice, ce poate apare la asemenea doze. În cazul condiţionării cu Busulfan, se administrează Rivotril (clonazepam) pentru prevenirea convulsiilor.

● *Prelevarea măduvei*

Se efectuează în sala de operaţie, sub anestezie generală, în condiţii de asepsie. Prin puncţii repetate din crestele iliace posterioare, anterioare şi stern (dacă este necesar) se recoltează aproximativ 600-1500 ml măduvă, care reprezintă aproximativ 5% din cantitatea totală de măduvă a unui individ.

Pe parcursul prelevării se efectuează numărătoarea celulelor mononucleate. Pentru refacerea hematopoiezei sînt necesare aproximativ $2\text{-}5\times10^8$ celule mononucleate/kg.

● *Pregătirea măduvei*

A. În cazul alogrefei
- filtrare (eliminarea particulelor de grăsime)
- concentrare (îndepărtarea eritrocitelor)
- separarea celulelor mononucleate
- administrarea i.v. în aceeaşi zi

B. În cazul autogrefei
- filtrare
- concentrare
- separare
- ± purjare (a se vede mai sus)

Scanned with OKEN Scanner

- congelare la -80° C, apoi conservare în azot lichid
- decongelare bruscă la 37° C şi administrarea.

● *Administrarea măduvei*

Se realizează prin perfuzie intravenoasă. Datorită moleculelor de adeziune celulele hematopoietice se vor fixa la nivelul măduvei şi vor restabili hematopoieza normală. Stroma medulară nu e distrusă în timpul condiţionării (celulele stromale sînt radiorezistente şi nu sînt distruse de citostatice), aşa încît prin factorii secretaţi ajută la restabilirea hematopoiezei; cazurile de non priza a grefei se pot datora distrugerii accidentale a stromei.

Perioada de aplazie

Durează aproximativ 3-4 săptămîni, perioadă în care bolnavii sînt menţinuţi în camere sterile, toate obiectele personale se sterilizează, se realizează decontaminarea digestivă, examinările bacteriologice se repetă la 2-3 zile, bolnavii febrili beneficiează de tratament antibiotic cu spectru larg şi antifungic.

Pentru a scurta perioada de aplazie şi a reduce riscul infecţiilor se administrează factori de creştere. Principalii factori de creştere utilizaţi în clinică, obţinuţi prin clonare, sînt:

- G-CSF - factorul de creştere granulocitar, care induce proliferarea şi diferenţierea precursorilor granulocitari şi
- GM-CSF - factorul de creştere granulo-monocitar, care stimulează la nivel medular producerea de granulocite neutrofile, monocite-macrofage, eozinofile.

Atît G-CSF cît şi GM-CSF stimulează şi funcţia granulocitelor (fagocitoza, chemataxism, degranulare, producere de anioni superoxid.

- IL 3

Complicaţiile transplantului medular

I. *Complicaţiile transplantului medular alogenic* sînt mult mai numeroase decît în autotransplant, trei dintre ele fiind responsabile de majoritatea deceselor (reacţia grefă contra gazdă, infecţii şi reşuta). Complicaţiile pot fi precoce şi tardive.

A. Complicaţii precoce

1. Reacţia grefă contra gazdă (GVH)

Datorită lipsei de identitate genotipică, cu excepţia grefei singenice sistemul imunitar al grefonului reacţionează împotriva antigenelor de histocompatibilitate minore ale gazdei, ceea ce determină un răspuns celular care se exprimă la nivelul pielii, ficatului şi tubului digestiv. Această reacţie este iniţiată de limfocitele T ale grefonului, aşa încît schematic se poate considera că la om, după cum este vorba de

Scanned with OKEN Scanner

limfocite T mature (care contaminează grefonul) sau imature (care își termină maturația la nivelul gazdei), boala se exprimă precoce (reacție grefă contra gazdă acută) sau tardiv (reacție grefă contra gazdă cronică).

a) Reacția grefă contra gazdă acută

Apare în primele zile după transplant, cel mai frecvent între a doua și a patra săptămînă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Organele țintă sînt pielea, ficatul și tubul digestiv.

- La nivelul pielii se manifestă sub forma unui eritem morbiliform, uneori pruriginos, predominant la nivelul feței, a membrelor, toracelui, leziuni care devin confluente. Într-un stadiu mai avansat pot apare decolări ale pielii, la început localizate și provocate (semnul Nicholski).
- Afectarea tubului digestiv se manifestă prin diaree subacută, de intensitate variabilă, uneori dizenteriformă, cu sau fără dureri abdominale.
- Afectarea hepatică, de obicei mai tardivă, se manifestă prin citoliză variabilă și colestază, fără insuficiență hepatică celulară.

Factorii favorizanți ai reacției grefă contra gazdă sînt:

- vîrsta bolnavului: frecvența GVH crește cu vîrsta.
- stadiul bolii: incidența și gravitatea reacției este mai mare dacă boala este în puseu blastic decît în remisiune.
- infecțiile apărute după transplant: în special infecțiile virale pot fi asociate cu declanșarea reacției grefă contra gazdă.
- sexul donatorului și al bolnavului: în cazul donatorilor de sex feminin care au născut copii de sex masculin și donează măduvă bolnavilor de sex masculin frecvența reacției grefă contra gazdă este mai mare.

TRATAMENTUL este un tratament de urgență și constă în:

- corticoterapie: de la 1-2 mg/kg/24 h pînă la 20 mg/kg/24 h în perfuzie rapidă;
- ciclosporina A se poate folosi în locul corticoterapiei sau în asociere cu aceasta;
- serul antilimfocitar se utilizează în cazul eșecului corticoterapiei;
- în prezent se discută utilizarea in vivo a anticorpilor monoclonali anti T (pan T, CD 8).

Profilaxia reacției grefă contra gazdă

Frecvența și gravitatea reacției impune un tratament preventiv. Există două posibilități: fie un tratament imunosupresor după transplant, fie depleția limfocitelor T ale grefonului (in vitro).

Scanned with OKEN Scanner

◊ Tratamentul imunosupresor s-a realizat iniţial cu metotrexat, apoi cu ciclosporină, iar în ultimul timp se utilizează combinarea celor doi agenţi. Datele din literatură arată o superioritate a profilaxiei cu metotrexat şi ciclosporina A în leucemia acută mieloblastică şi leucemia acută limfoblastică.

◊ În ceea ce priveşte depleţia grefonului de celule T, aceasta determină într-adevăr o reducere a incidenţei reacţiei grefă contra gazdă, dar s-a constatat că frecvenţa reşutelor este semnificativ crescută datorită diminuării reacţiei grefă contra leucemie, discutată anterior.

b) Reacţia grefă contra gazdă cronică

Apare de obicei din luna a treia, uneori chiar mai devreme. Frecvenţa este de aproximativ 30-40%, fie de novo, fie după reacţia grefă contra gazdă acută, cu sau fără interval liber.

TABLOU CLINIC

Este polimorf datorită multitudinii organelor ţintă:

- eritem reticulo-papulo-scuamos, care în absenţa tratamentului evoluează spre o atrofie cutanată şi hiperpigmentaţie (aspect de sclerodermie),
- afectarea mucoaselor, sub forma unui lichen plan, şi afectare *glandulară*.
- afectarea hepatică se manifestă pe plan biologic printr-o citoliză variabilă, cu sau fără sindrom de colestază.

Alte manifestări ale reacţiei grefă contra gazdă cronice por fi: esofagita (30-40% din cazuri), enterita cu malabsorbţie, conjunctivită, uveită, vaginită, miozită etc.

TABLOUL CLINIC GENERAL este asemănător cu cel din sclerodermie, lupus eritematos sistemic (fără afectare renală), sindrom Sjogren, ciroza biliară primitivă.

TRATAMENTUL este de lungă durată:

- ciclosporina A + corticoterapie - modalitatea cea mai eficientă
- în cazurile refractare: - iradiere limfoidă totală
  - thalidomida

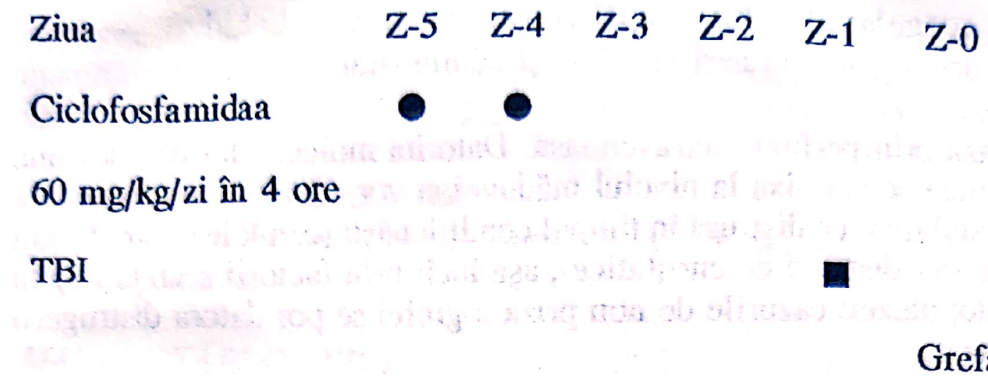
Cu toate acestea 10-15% din bolnavii cu reacţie grefă contra gazdă cronică decedează prin complicaţii infecţioase, secundare imunodepresiei.

2. Pneumopatiile interstiţiale

Pneumopatiile interstiţiale difuze nonbacteriene, nonfungice constituie o entitate specifică după transplant şi apar la 10-30% din bolnavi, în primele 6 luni.

Principalul mijloc diagnostic îl constituie fibroscopia bronşică cu lavaj

Scanned with OKEN Scanner



Z-5 = ziua a 5-a înaintea grefei

Fig. 2 - Exemplificarea unei scheme de condiţionare.

Pe toată perioada condiţionării este necesară asigurarea unei diureze abundente şi alcaline, cu un aport de lichide de 4 l/m²/24 h. În cazul condiţionării cu ciclofosfamidă este necesară administrarea de Uromitexan (mesna) pentru prevenirea cistitei hemoragice, ce poate apare la asemenea doze. În cazul condiţionării cu Busulfan, se administrează Rivotril (clonazepam) pentru prevenirea convulsiilor.

● *Prelevarea măduvei*

Se efectuează în sala de operaţie, sub anestezie generală, în condiţii de asepsie. Prin puncţii repetate din crestele iliace posterioare, anterioare şi stern (dacă este necesar) se recoltează aproximativ 600-1500 ml măduvă, care reprezintă aproximativ 5% din cantitatea totală de măduvă a unui individ.

Pe parcursul prelevării se efectuează numărătoarea celulelor mononucleate. Pentru refacerea hematopoiezei sînt necesare aproximativ $2\text{-}5\times10^8$ celule mononucleate/kg.

● *Pregătirea măduvei*

A. În cazul alogrefei
- filtrare (eliminarea particulelor de grăsime)
- concentrare (îndepărtarea eritrocitelor)
- separarea celulelor mononucleate
- administrarea i.v. în aceeaşi zi

B. În cazul autogrefei
- filtrare
- concentrare
- separare
- ± purjare (a se vede mai sus)

Scanned with OKEN Scanner

- congelare la -80° C, apoi conservare în azot lichid
- decongelare bruscă la 37° C şi administrarea.

● *Administrarea măduvei*

Se realizează prin perfuzie intravenoasă. Datorită moleculelor de adeziune celulele hematopoietice se vor fixa la nivelul măduvei şi vor restabili hematopoieza normală. Stroma medulară nu e distrusă în timpul condiţionării (celulele stromale sînt radiorezistente şi nu sînt distruse de citostatice), aşa încît prin factorii secretaţi ajută la restabilirea hematopoiezei; cazurile de non priza a grefei se pot datora distrugerii accidentale a stromei.

Perioada de aplazie

Durează aproximativ 3-4 săptămîni, perioadă în care bolnavii sînt menţinuţi în camere sterile, toate obiectele personale se sterilizează, se realizează decontaminarea digestivă, examinările bacteriologice se repetă la 2-3 zile, bolnavii febrili beneficiază de tratament antibiotic cu spectru larg şi antifungic.

Pentru a scurta perioada de aplazie şi a reduce riscul infecţiilor se administrează factori de creştere. Principalii factori de creştere utilizaţi în clinică, obţinuţi prin clonare, sînt:

- G-CSF - factorul de creştere granulocitar, care induce proliferarea şi diferenţierea precursorilor granulocitari şi
- GM-CSF - factorul de creştere granulo-monocitar, care stimulează la nivel medular producerea de granulocite neutrofile, monocite-macrofage, eozinofile.

Atît G-CSF cît şi GM-CSF stimulează şi funcţia granulocitelor (fagocitoza, chemataxism, degranulare, producere de anioni superoxid.

- IL 3

Complicaţiile transplantului medular

I. *Complicaţiile transplantului medular alogenic* sînt mult mai numeroase decît în autotransplant, trei dintre ele fiind responsabile de majoritatea deceselor (reacţia grefă contra gazdă, infecţii şi reşuta). Complicaţiile pot fi precoce şi tardive.

A. Complicaţii precoce

1. Reacţia grefă contra gazdă (GVH)

Datorită lipsei de identitate genotipică, cu excepţia grefei singenice sistemul imunitar al grefonului reacţionează împotriva antigenelor de histocompatibilitate minore ale gazdei, ceea ce determină un răspuns celular care se exprimă la nivelul pielii, ficatului şi tubului digestiv. Această reacţie este iniţiată de limfocitele T ale grefonului, aşa încît schematic se poate considera că la om, după cum este vorba de

Scanned with OKEN Scanner

limfocite T mature (care contaminează grefonul) sau imature (care își termină maturația la nivelul gazdei), boala se exprimă precoce (reacție grefă contra gazdă acută) sau tardiv (reacție grefă contra gazdă cronică).

a) Reacția grefă contra gazdă acută

Apare în primele zile după transplant, cel mai frecvent între a doua și a patra săptămînă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Organele țintă sînt pielea, ficatul și tubul digestiv.

■ La nivelul pielii se manifestă sub forma unui eritem morbiliform, uneori pruriginos, predominant la nivelul feței, a membrelor, toracelui, leziuni care devin confluente. Într-un stadiu mai avansat pot apare decolări ale pielii, la început localizate și provocate (semnul Nicholski).

■ Afectarea tubului digestiv se manifestă prin diaree subacută, de intensitate variabilă, uneori dizenteriformă, cu sau fără dureri abdominale.

■ Afectarea hepatică, de obicei mai tardivă, se manifestă prin citoliză variabilă și colestază, fără insuficiență hepatică celulară.

Factorii favorizanți ai reacției grefă contra gazdă sînt:

- vîrsta bolnavului: frecvența GVH crește cu vîrsta.
- stadiul bolii: incidența și gravitatea reacției este mai mare dacă boala este în puseu blastic decît în remisiune.
- infecțiile apărute după transplant: în special infecțiile virale pot fi asociate cu declanșarea reacției grefă contra gazdă.
- sexul donatorului și al bolnavului: în cazul donatorilor de sex feminin care au născut copii de sex masculin și donează măduvă bolnavilor de sex masculin frecvența reacției grefă contra gazdă este mai mare.

TRATAMENTUL este un tratament de urgență și constă în:

- corticoterapie: de la 1-2 mg/kg/24 h pînă la 20 mg/kg/24 h în perfuzie rapidă;
- ciclosporina A se poate folosi în locul corticoterapiei sau în asociere cu aceasta;
- serul antilimfocitar se utilizează în cazul eșecului corticoterapiei;
- în prezent se discută utilizarea in vivo a anticorpilor monoclonali anti T (pan T, CD 8).

Profilaxia reacției grefă contra gazdă

Frecvența și gravitatea reacției impune un tratament preventiv. Există două posibilități: fie un tratament imunosupresor după transplant, fie depleția limfocitelor T ale grefonului (in vitro).

Scanned with OKEN Scanner

◊ Tratamentul imunosupresor s-a realizat iniţial cu metotrexat, apoi cu ciclosporină, iar în ultimul timp se utilizează combinarea celor doi agenţi. Datele din literatură arată o superioritate a profilaxiei cu metotrexat şi ciclosporina A în leucemia acută mieloblastică şi leucemia acută limfoblastică.

◊ În ceea ce priveşte depleţia grefonului de celule T, aceasta determină într-adevăr o reducere a incidenţei reacţiei grefă contra gazdă, dar s-a constatat că frecvenţa reşutelor este semnificativ crescută datorită diminuării reacţiei grefă contra leucemie, discutată anterior.

b) Reacţia grefă contra gazdă cronică

Apare de obicei din luna a treia, uneori chiar mai devreme. Frecvenţa este de aproximativ 30-40%, fie de novo, fie după reacţia grefă contra gazdă acută, cu sau fără interval liber.

TABLOU CLINIC

Este polimorf datorită multitudinii organelor ţintă:

- eritem reticulo-papulo-scuamos, care în absenţa tratamentului evoluează spre o atrofie cutanată şi hiperpigmentaţie (aspect de sclerodermie),
- afectarea mucoaselor, sub forma unui lichen plan, şi afectare *glandulară*.
- afectarea hepatică se manifestă pe plan biologic printr-o citoliză variabilă, cu sau fără sindrom de colestază.

Alte manifestări ale reacţiei grefă contra gazdă cronice por fi: esofagita (30-40% din cazuri), enterita cu malabsorbţie, conjunctivită, uveită, vaginită, miozită etc.

TABLOUL CLINIC GENERAL este asemănător cu cel din sclerodermie, lupus eritematos sistemic (fără afectare renală), sindrom Sjogren, ciroza biliară primitivă.

TRATAMENTUL este de lungă durată:

- ciclosporina A + corticoterapie - modalitatea cea mai eficientă
- în cazurile refractare: - iradiere limfoidă totală
  - thalidomida

Cu toate acestea 10-15% din bolnavii cu reacţie grefă contra gazdă cronică decedează prin complicaţii infecţioase, secundare imunodepresiei.

2. Pneumopatiile interstiţiale

Pneumopatiile interstiţiale difuze nonbacteriene, nonfungice constituie o entitate specifică după transplant şi apar la 10-30% din bolnavi, în primele 6 luni.

Principalul mijloc diagnostic îl constituie fibroscopia bronşică cu lavaj

Scanned with OKEN Scanner

bronhoalveolar, care permite în 80% din cazuri stabilirea etiologiei

- citomegalovirus (cel mai frecvent) şi care poate fi consecinţa unei primoinfecţii sau transmisia prin produsele de sînge sau măduva donatorului
- Pneumocystis carinii
- alte virusuri: herpesvirus, adenovirus, virusul respirator sinciţial
- idiopatică: agent patogen încă necunoscut, reacţie grefă contra gazdă, toxicitatea condiţionării.

Principalii factori de risc ai pneumopatiei interstiţiale sînt vîrsta înaintată, reacţia grefă contra gazdă acută, profilaxia reacţiei grefă contra gazdă cu metrotrexat, debit-doza de iradiere corporeală totală crescută, interval mare între diagnosticul leucemiei şi efectuarea transplantului.

3. Boala veno-ocluzivă a ficatului

Apare ca o consecinţă directă a toxicităţii condiţionării, în special a iradierii corporeale totale.

◊ Leziunea histologică constă într-o obstrucţie, la început nontrombotică, a venulelor centrolobulare, cu afectarea hepatocitelor şi celulelor endoteliale şi eliberarea unor factori (TNFα) ce determină activarea coagulării.

◊ Clinic se manifestă prin ascită, icter, hepatomegalie dureroasă, creştere în greutate.

TRATAMENTUL

- s-a încercat administrarea heparinei,
- a prostaglandinelor (PGE_1), agenţi care bolchează TNFα (Pentoxifilin),
- factorul tisular al activării plasminogenului (rTPA) etc.

4. Rejetul (non priza grefei)

Apare în cazul unei condiţionări insuficiente, a unei mielofibroze importante sau a unui grefon depletat în celule T.

B. Complicaţii tardive

1. Neurologice: leucoencefalite demielinizate după radio- sau chimioterapie intratecală, leucoencefalite multifocale progresive.
2. Oculare: cataracta după iradiere corporeală totală.
3. Endocrine: tiroidiene, gonadice, încetinirea creşterii.
4. Neoplazii secundare.

II. Complicaţiile autotransplantului sînt mai puţin numeroase datorita lipsei intoleranţei imunologice, dar frecvenţa reşutelor este mai mare decît în cazul transplantului alogenic. Complicaţiile pot fi precoce şi tardive.

Scanned with OKEN Scanner

A. Complicaţii precoce
   1. Secundare aplaziei medulare
   2. Secundare condiţionării

B. Complicaţii tardive
   1. Infecţioase- mai rare decît în cazul transplantului alogenic, întrucît refacerea imunologică este mai rapidă
   2. Oculare
   3. Endocrine
   4. Neurologice.

În concluzie, transplantul medular, în ciuda numeroaselor complicaţii care pot apare, rămîne un mijloc terapeutic care poate oferi în special bolnavilor cu hemopatii maligne şanse de supravieţuire de lungă durată, superioare celor obţinute prin chimioterapie convenţională.

Bibliografie

1. DREYFUS, B.: L HEMATOLOGIE, Medecine-Science Flammarion, Paris, Ed. 3, 1992, pp. 187-197, 1361-1399.
2. BEAUJEAN, F., FLESCH, M., GANEM, G. et al.: Autogreffe de moelle osseuse. In: B. DREYFUS (ed), L HEMATOLOGIE, Paris, Medecine-Science Flammarion, ed. 3, 1992, pp. 1399-1446.
3. ANTIN, J. H.: Graft-versus-Leukemia: No Longer an Epiphenomenon. In: Blood, 1993, 82, 8, pp. 2273-2277.
4. MCGLAVE, PH., BARTSCH, G., ANASETTI, C. et al.: Unrelated Donor Marrow Transplantation Therapy for Chronic Myelogenous Leukemia: Initial Experience of the National Marrow Donor Program. In: Blood, 1993, 81, 2, pp. 543-550.
5. Wintrobe's Clinical Hematology, (ninth edition) Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, pp. 701-715, 2054-2082, 2083-2143.
6. BOSLY, A., GISSELBRECHT, C., COIFFIER, B.: Intensive Chemotherapy plus Stem Cells Transplantation for Relapsing Non-Hodgkin s Lymphoma: the GELA Experience. In: Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1993, 35, pp. 21-23.

Scanned with OKEN Scanner

VALORI NORMALE ALE PARAMETRILOR UTILIZAŢI MAI FRECVENT ÎN HEMATOLOGIE

1. HEMOGRAMA

Număr de hematii - ♂ 4,5-5,5 mil/mm³
- ♀ 4-5 mil/mm³

- Hemoglobina (Hb) - ♂ 13-17 g/dl
- ♀ 12-15 g/dl

- Hematocritul (Ht) - ♂ 40-54%
- ♀ 37-7%

- Indici eritrocitari -

$$\text{- VEM (volum eritrocitar mediu)} = \frac{\text{Ht}}{\text{Nr hematii (mil)}} \times 10$$

VEM = 85-95 fl

- CMHE (concentraţia medie a hemoglobinei eritrocitare)

$$\text{CMHE} = \frac{\text{Hb}}{\text{Ht}} \times 100 = 31\text{-}36 \text{ g/dl}$$

- HEM (hemoglobina eritrocitara medie)

$$\text{HEM} = \frac{\text{Hb}}{\text{Nr hematii (mil)}} \times 10 = 27\text{-}32 \text{ pg/celulă}$$

- Reticulociţi% = 0,5-2% (5-20‰)

Numărul absolut de reticulocite

$$= \frac{ret(\%) \times Nr.hematii}{100} \approx 60.000\, mm^3$$

- Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)
  - ♂ 0-5 mm/30 min - 0-10 mm/h
  - ♀ 0-10 mm/30min - 0-25 mm/h
- Numărul de leucocite = 4000-10.000/mm³
- Formula leucocitară - neutrofile nesegmentate 0-20% (0-2000/mm
  - neutrofile segmentate 30-75% (2000-7500/mm³)
  - eozinofile 0-7% (50-350/mm³)
  - bazofile 0-1% (10-100/mm³)
  - limfocite 19-40% (1500-4000/mm³)
  - monocite 2-10% (200-1000/mm³)
- Numărul de trombocite = 150.000-400.000/mm³

Scanned with OKEN Scanner

2. MEDULOGRAMA

- Linia granulocitară - 50-70%
  - a. Neutrofilă - Mieloblaşti (Mbl) < 3%
    - Promielociţi (PMC) < 5%
    - Mielocite (MC) 5-20%
    - Metamiolocite (MMC) 5-20%
    - Nesegmentate şi segmentate 10-25%
  - b. Eozinofile şi bazofile < 4%
- linia eritrocitară 10-30%
- proeritroblaşti 0,1-1,5%
- eritroblaşti bazofili 0,5-2,5%
- eritroblaşti policromatofili 18-30%
- eritroblaşti oxifili 0,4-4,5%
- Linia megacariocitară 0,1-0,4%
- Limfocite 10-20%
- Plasmocite < 4%
- Monocite şi macrofage < 2%

3. COLORAŢIILE CITOCHIMICE UTILIZATE MAI FRECVENT ÎN HEMATOLOGIE

A. Fosfataza alcalină leucocitară (FAL) - normal = 15-150%

- este scăzută sau absentă în faza cronică a leucemiei granulocitare cronice (LGC) şi în hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN); este crescută în infecţii, în faza blastică a LGC, în policitemia vera (PV).

B. Mieloperoxidaza - pozitivă la seria granulocitară în toate stadiile de maturaţie; slab pozitivă în monocite.

- negativă pe limfocite, seria eritrocitară şi megacaricocitară în toate stadiile de maturaţie.

C. Sudan-negru - similară peroxidazei

D. Periodic acid Schiff (PAS):

- pozitivă (aspect difuz) pe seria granulocitară, cu excepţia mieloblaştilor, pe seria megacariocitară, slab pozitivă în monocite.
- negativă în mieloblaştii din leucemiile acute mieloide.
- pozitivă (aspect granular) în limfoblaştii L_1 şi L_2 şi în eritroblaştii din leucemia acută M_6 şi în unele sindroame mielodisplazice.

E. Esterazele nespecifice - negative în mieloblaşti, promielociţi, limfocite, eritroblaşti, megacariociţi.

- pozitive în promonoblaşti şi monoblaşti.

Scanned with OKEN Scanner

F. Fosfataza acidă leucocitară - pozitivă în osteoclaşti, macrofage, plasmocite, megacariocite, monocite, granulocite.
- negativă în limfocitele normale şi seria eritrocitară
- pozitivă în limfoproliferările T
- izoenzima 5 (rezistentă la tartrat) pozitivă specific în leucemia cu celule păroase.

G. Coloraţia Perls (reacţia cu albastru de Prusia pentru evidenţierea hemosiderinei). Normal, 20-50% din eritroblaşti conţin incluziuni de hemosiderină (sideroblaşti). Se evidenţiază deasemenea incluziuni în hematii (siderocite) şi în macrofage.

4. ELECTROFOREZA HEMOLOGLOBINEI

Adult normal:
- HbA > 95%
- HbA_2 - 1,5-3,5%
- HbF - < 2%

5. TESTE UTILIZATE ÎN ANEMIILE HEMOLITICE

A. Fragilitatea osmotică (rezistenţa globulară) - hemoliza începe la 0,50 g/dl NaCl şi este completă la 0,30g/dl N a Cl
B. Autohemoliza - simplă - 3,5% după 48h.
- cu glucoză - 0,6% după 48h
C. Testul Ham (testul lizei hematiilor cu ser acidifiat) - < 1% hemoliză
D. Testul hemolizei la sucroză - < 5% hemoliză
E. Testul Coombs indirect - negativ
F. Testul Coombs direct - negativ
G. testul anticorpilor la rece - titru mai mic sau egal cu 1/32

6. FIERUL

- Fierul seric - 70-150 µg/dl
- capacitatea totală de fixare a fierului - 250-400 µg/dl
- Transferina serică (siderofilina) - 200-350 mg/dl
- Saturaţia transferinei - 30-33%
- Feritina serică - ♂ 50-250 µg/l
- ♀ 20-50 µg/l
- Coloraţia Perls din măduva osoasă (vezi "Coloraţiile citochimice")

7. VITAMINA B_{12} ŞI ACIDUL FOLIC

- Vitamina B_{12} (variabil în funcţie de laborator) - 160-1000 ng/l
- Folaţi serici - 3-20 µg/l
- Folaţi eritrocitari - > 250 µg/l
- Folaţi totali - > 100 µg/l

Scanned with OKEN Scanner

8. IMUNOGLOBULINELE SERICE

- IgG = 800 - 1800 mg/dl (100-220 u.i.)
- IgA = 80 - 300 mg/dl (60-210 u.i.)
- IgM = 50 - 150 mg/dl (60-200 u.i.)

9. TESTELE DE EXPLORARE A HEMOSTAZEI (vezi şi capitolul "Tulburări ale Hemostazei.").

A. Teste ce explorează hemostaze primară

- Nr. de trombocite = 150.000-400.000/mm3
- Timpul de sîngerare - Duke - 2-5 min
  - Ivy - 4-10 min
- Rezistenţa capilară - > 200 mmHg
- Retracţia cheagului - maxim la 60-90 min

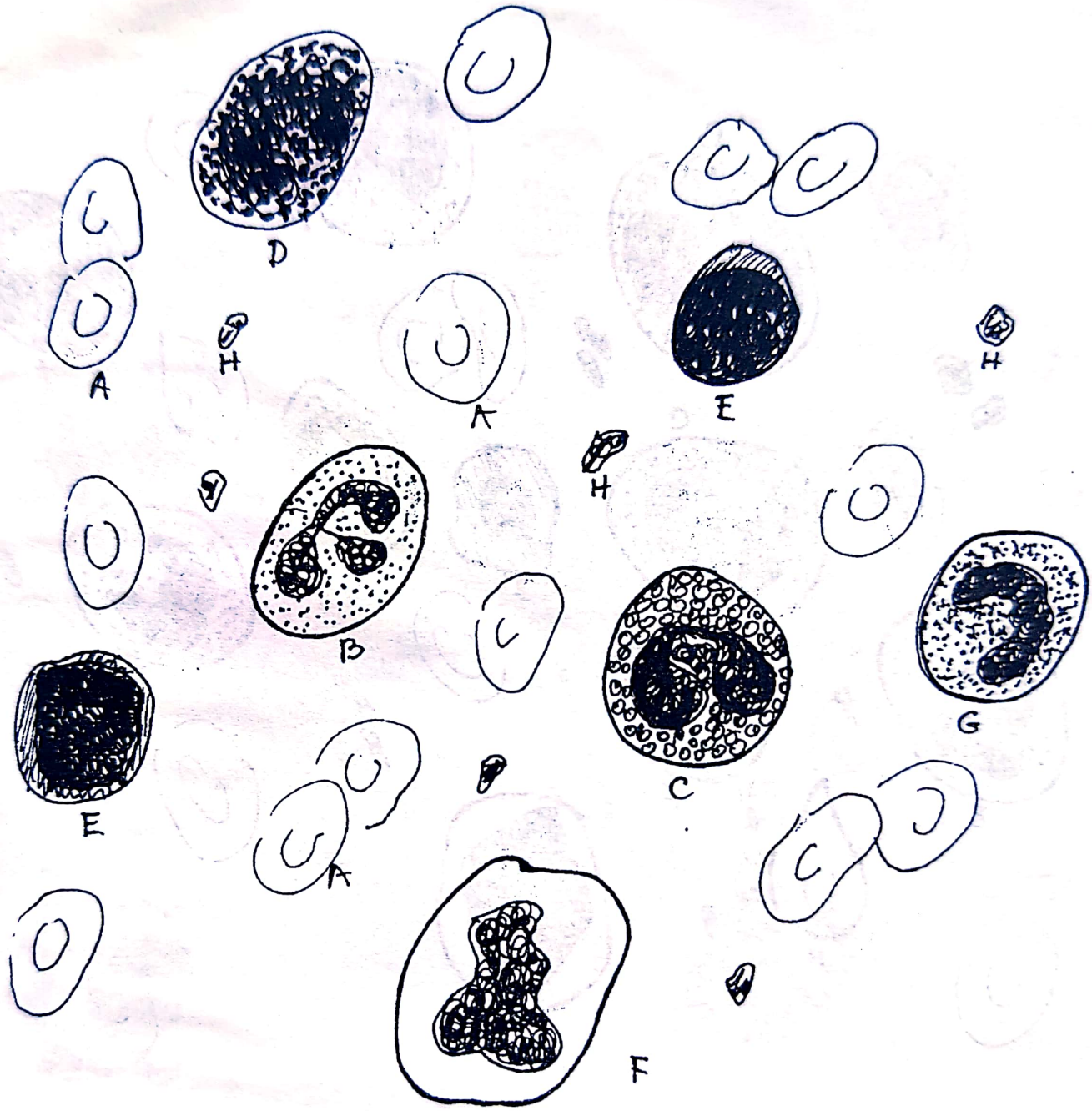
B. Teste ce explorează coagularea.

- Timpul de coagulare pe lamă - 5-8 min
- Timpul Howell - 1,5-2,5 min
- Timpul de tromboplastină parţială (TTP) - 30-50s
- Timpul Quick (timpul de protrombină) - 12-16s
- Timpul de trombină - 18-20s
- Timpul de reptilază - 18-20s
- Dozarea fibrinogenului - 200-400 mg/dl
- Dozarea factorilor coagulării - valori normale - 70-100%
- Antitrombina III (ATIII) - >70%
- Proteina C şi proteina S - >70%

C. Teste ce explorează fibrinoliza

- Timpul de liză al chegului de sînge diluat - 150-300 min
- Timpul de liză al euglobinelor - >3h
- Timpul de liză al chegului de sînge nediluat - > 24h
- Produşii de degradare ai fibrinei (PDF) tip D-dimeri- <10 ng/ml.

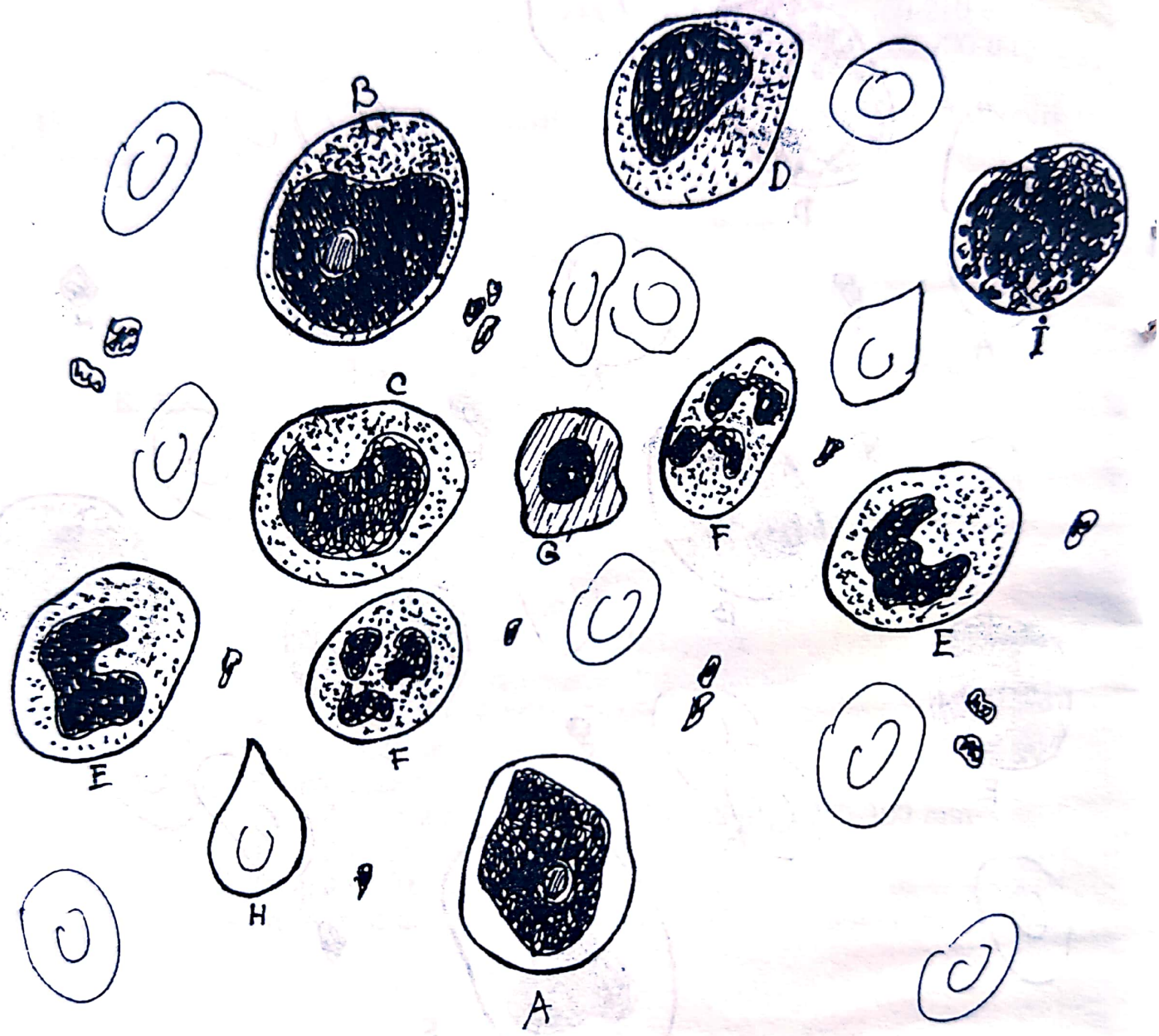
Scanned with OKEN Scanner



Elementele figurate ce apar în mod normal în sîngele periferic;

A. Hematii.
B. Granulocit neutrofil segmentat.
C. Granulocit eozinofil (se observă gradulaţii eozinofile citroplasmatice şi nucleul bilobat, "în desagă")
D. Granulocit bazofil (se observă granulaţiile bazofile întunecate care "acoperă şi nucleul").
E. Limfocite (celule relativ mici, citoplasmă puţină, bazofilă, nucleul cu cromatina grunjoasă).
F. Monocit (celulă mare, citoplasma abundentă, pal bazofilă, nucleu polimorf.
G. Granulocit neutrofil nesegmentat. H. Trombocite.

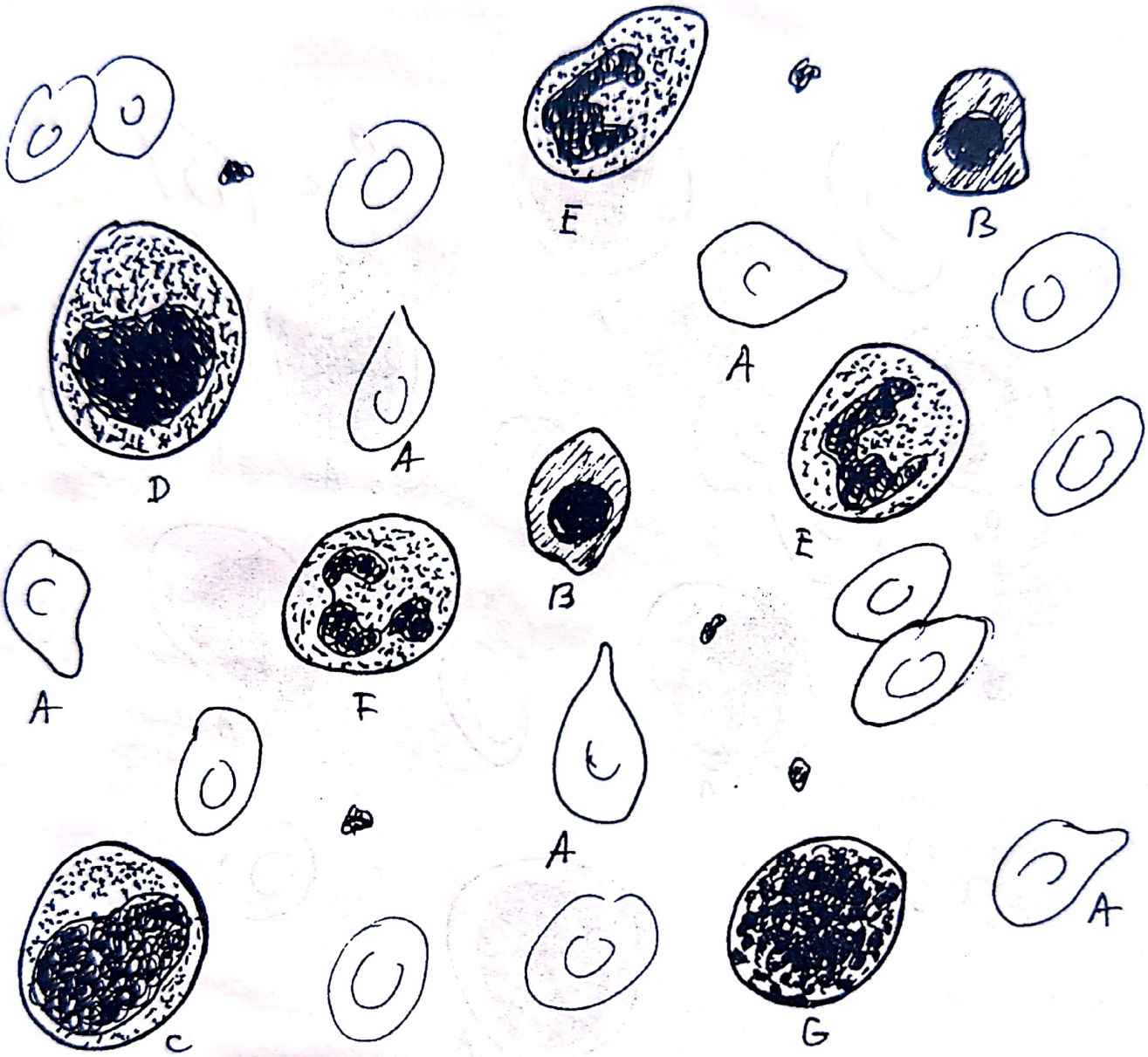
Scanned with OKEN Scanner



Aspectul frotiului periferic în leucemia granulocitară cronică; Se observă prezenta în sîngele periferic a tuturor stadiilor de maturaţie ale seriei granulocitare

A. Mieloblast;
B. Promielocit;
C. Mielocit;
D. Metamielocit;
E. Neutrofil nesegmentat;
F. Neutrofil segmentat;), bazofilie (I), prezenţa eritroblaştilor circulanţi (G), eventual prezenţa dacriocitelor (H).

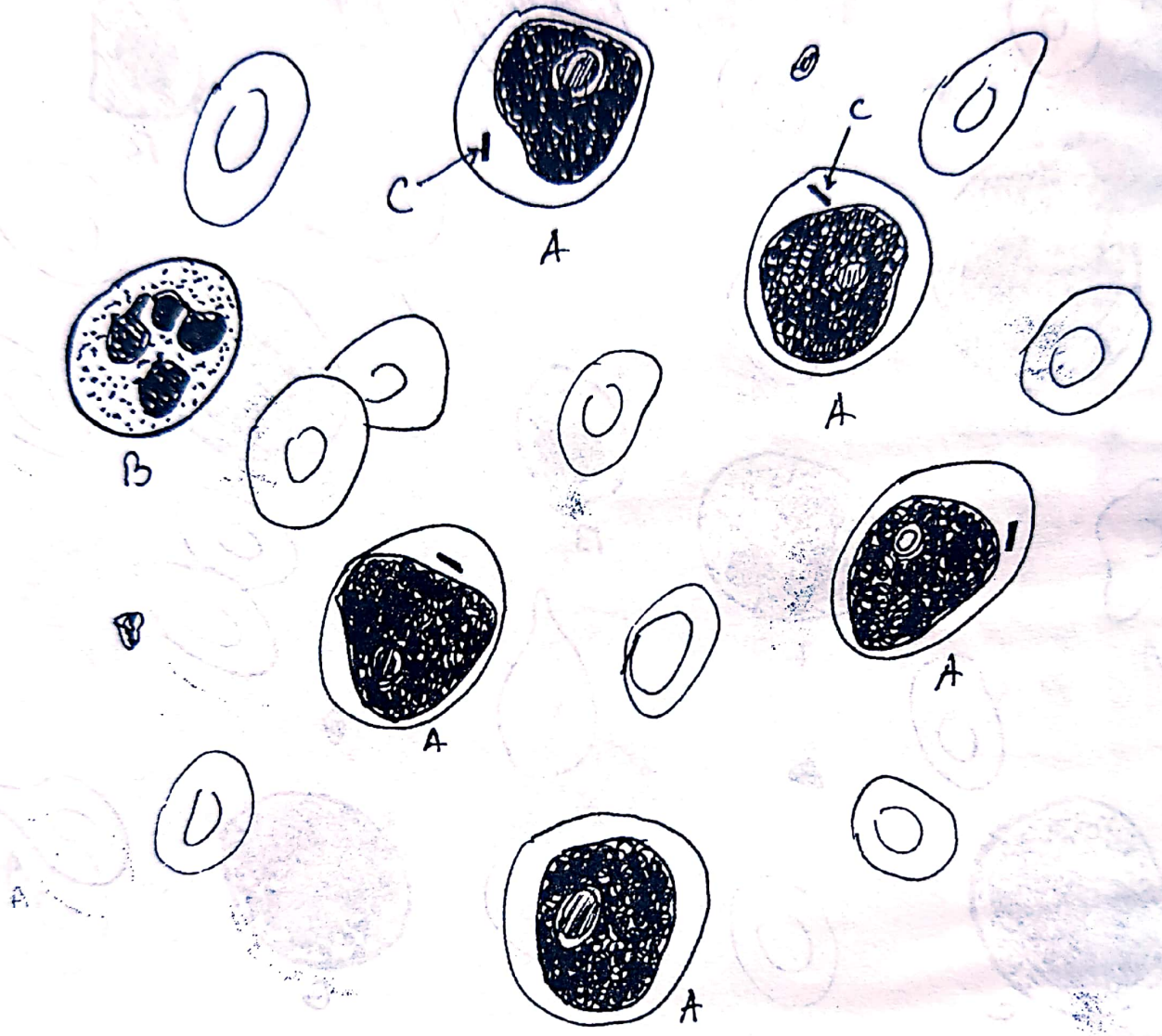
Scanned with OKEN Scanner



Aspectul frotiului periferic în metaplazia mieloidă cu mielofibroză.

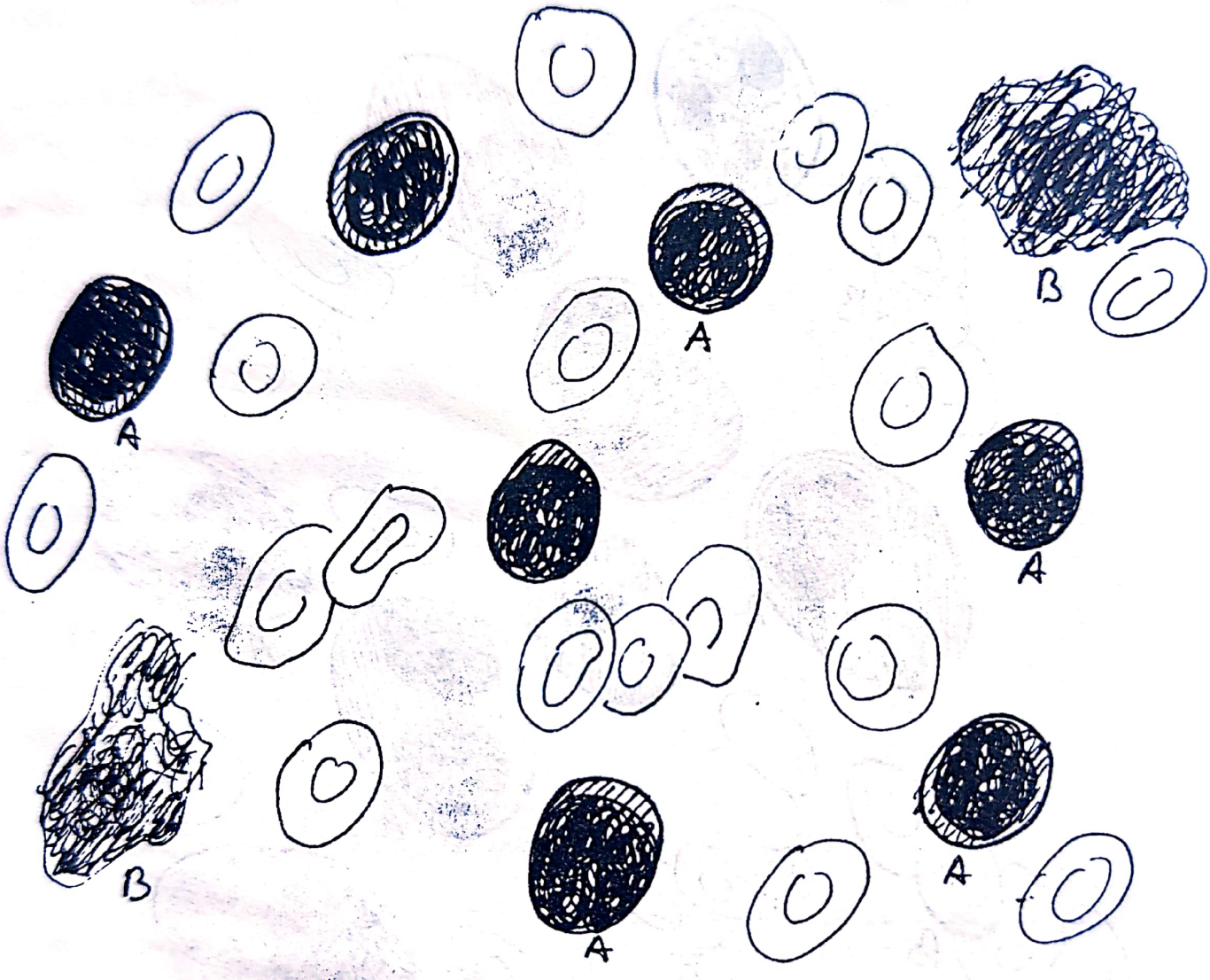
A. Hematii în lacrimă (dacriocite)
B. Eritroblaşti circulanţi.
C. Mielocit.
D. Metamielocit.
E. Neutrofil nesegmentat.
F. Neutrofil segmentat
G. Bazofil.

Scanned with OKEN Scanner



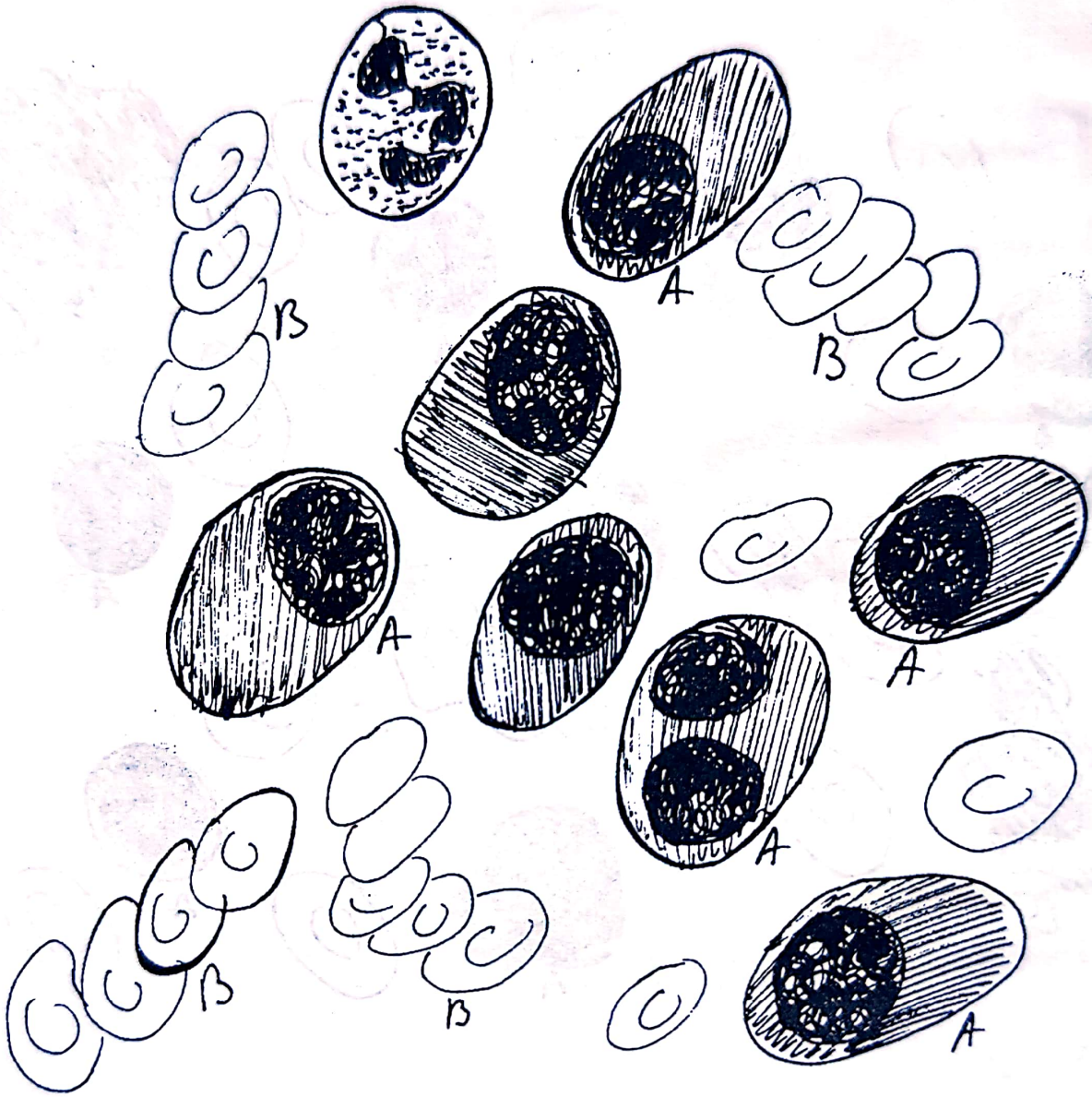
Aspectul frotiului în leucemia acută mieloblastică M_2. Se observă "hiatusul leucemic", adică prezenţa mieloblaştilor (A) şi a granulocitelor segmentate
(B) fără elementele intermediare. Se observă prezenţa în citoplasma mieloblaştilor a corpilor Auer, specifici mieloblaştilor şi promielociţilor leucemici, (C).

Scanned with OKEN Scanner



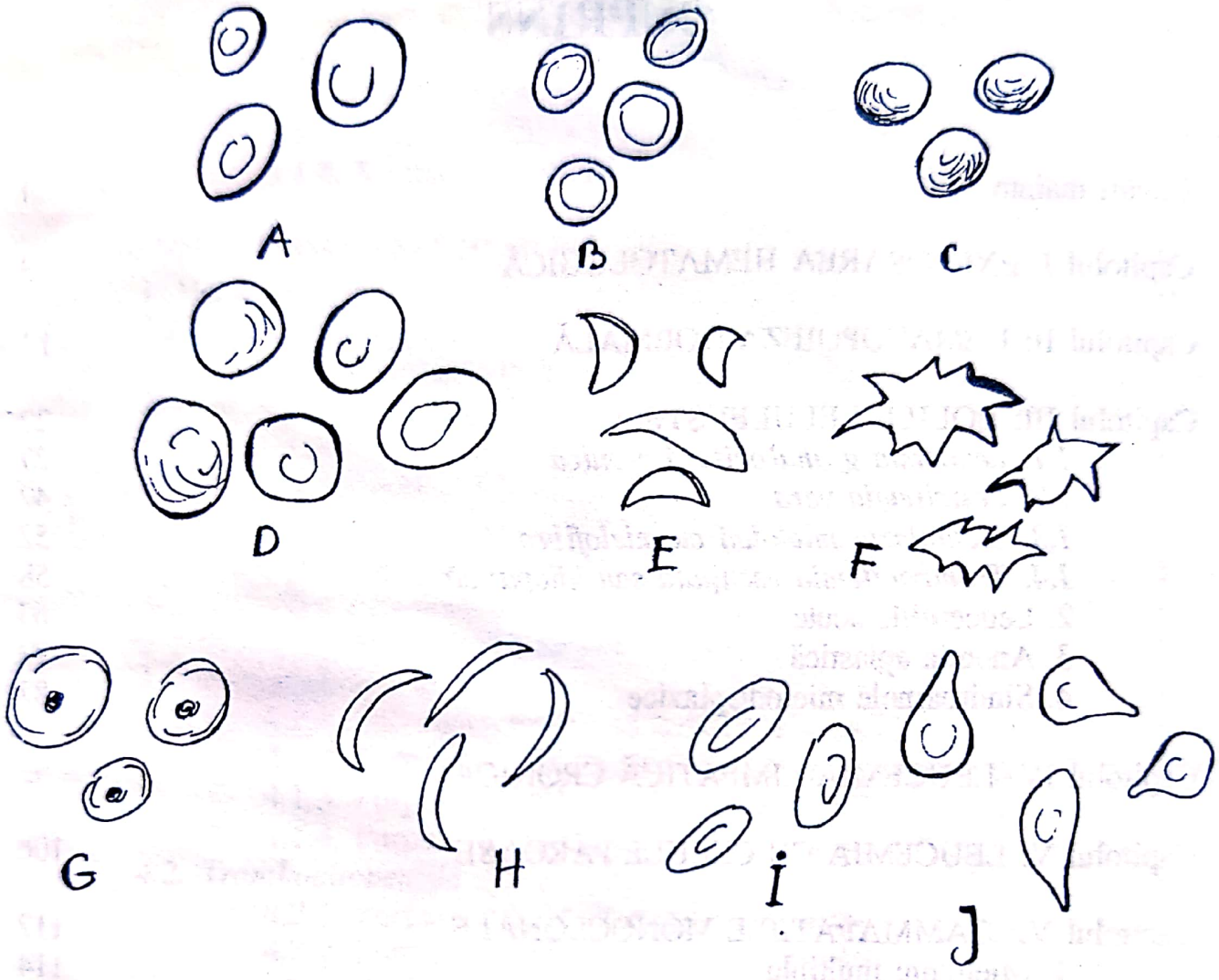
Aspectul frotiului periferic în leucemia limfatică cronică. Tabloul este dominat de limfocite cu aspect "matur", bine diferenţiate /A/. Aceste limfocite sînt însă fragile, strivindu-se uşor la întinderea frotiului, dînd aspectul de "umbre nucleare" Grumprecht /B/.

Scanned with OKEN Scanner



Aspectul medulogramei în mielomul multiplu.
A. Plasmocite, unele cu atipii, binuclearitate.
B. Hematii "în fişicuri".

Scanned with OKEN Scanner



Modificări patologice de formă ale eritrocitelor.

A. Anizocitoză, hematii de mărimi diferite; apar în multiple situaţii, ca semn de diseritropoeză.

B. Microcitoză, anulocite, specifice anemiei feriprive, anemiei cronice simple.

C. Microsferocite; caracteristice microsferocitozei ereditare Minkovski- Chauffard; pot apare deasemenea în anemiile hemolitice autoimune.

D. Macrocitoză; apare în alcoolismul cronic, anemiile megaloblastice, sindroamele mielodisplazice.

E. Schizocite, fragmente de hematii apărute ca urmare a unor traume mecanice; apar în anemiile microangiopatice (în cadrul CID, PTT, vasculite imune).

F. Acantocite; hematii cu formă neregulată, cu prezenţa unor spiculi; apar în ciroza alcoolică, postsplenectomie, rar congenital.

G. Hematii în ţintă; apar în talasemii, pot apare şi în alte anemii microcitare.

H. Drepanocitoză, anemii în formă de seceră; apar în siclemii.

I. Eliptocitoză; apare ca semn de diseritropoeză şi în eliptocitoza congenitală.

J. Hematii "în lacrimă" (dacriocite). Apar ca semn de hematopoeză extramedulară, tipic în metaplazia mieloidă cu mielofibroză.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Cuvînt înainte 1

Capitolul I: EXPLORAREA HEMATOLOGICĂ 3

Capitolul II: HEMATOPOIEZA NORMALĂ 13

Capitolul III: BOLILE CELULEI STEM 22
1.1. Leucemia granulocitară cronică 27
1.2. Policitemia vera 42
1.3. Metaplazia mieloidă cu mielofibroză 52
1.4. Trombocitemia esenţială sau idiopatică 58
2. Leucemiile acute 63
3. Anemia aplastică 73
4. Sindroamele mielodisplazice 82

Capitolul IV: LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ 92

Capitolul V: LEUCEMIA CU CELULE PĂROASE 106

Capitolul VI: GAMMAPATIILE MONOCLONALE 112
1. Mielomul multiplu 114
2. Macroglobulinemia Waldenstrom 128
3. Boala lanţurilor grele 132
3.1. Boala lanţurilor grele γ 132
3.2. Boala lanţurilor grele α 133
3.3. Boala lanţurilor grele μ 134

Capitolul VII: ANEMIILE 136
1. Anemia hipocromă microcitară 144
1.1. Anemia feriprivă 145
1.2. Boli hemoglobinice congenitale 148
1.3. Anemia cronică simplă 149
2. Anemia microcitară 149
3. Anemia normocromă normocitară 153
3.1. Anemiile hemolitice 153
3.1.1. Autoimune 155
3.1.2. Siclemia 158
3.1.3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă 161

Scanned with OKEN Scanner

3.1.4. Deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază 163
3.1.5. Deficitul de piruvatkinază 164
3.1.6. β-talasemiile 165
3.1.7. α-talasemiile 167
3.1.8. Sferocitoza ereditară 167

Capitolul VIII: SINDROAME HEMORAGICE 169
1. Hemostaza primară 169
1.1. Fiziologie 169
1.2. Explorarea hemostazei primare 170
2. Coagularea 171
2.1. Fiziologie 171
2.2. Explorarea coagulării 175
3. Fibrinoliza 176
3.1. Fiziologia fibrinolizei 176
3.2. Explorarea fibrinolizei 178
4. Anomaliile hemostazei primare 178
4.1. Purpurele vasculare 178
4.1.1. Teleangiectazia familială hemoragică 178
4.1.2. Purpure vasculare imunologice şi imunoalergice 179
4.1.3. Purpure vasculare infecţioase 181
4.1.4. Purpure de cauze diverse 182
4.2. Trombocitopeniile 182
4.2.1. Purpura trombocitopenică idiopatică 182
4.2.2. Purpura trombotică trombocitopenică 186
4.2.3. Sindromul hemolitic uremic Gasser 187
4.3. Trombopatiile 187
4.4. Boala von Willebrand 188
5. Anomaliile coagulării 189
5.1. Deficitele congenitale în factori de coagulare 189
5.1.1. Deficitele în fibrinformare 189
5.1.2. Deficitele factorilor dependenţi de vitamina K 190
5.1.3. Deficitele cofactorilor 190
5.1.4. Deficitele factorilor de contact 190
5.1.5. Deficitele inhibitorilor coagulării 190
5.1.6. Hemofiliile 191
5.2. Coagularea intravasculară diseminată 193

Capitolul IX: LIMFOMELE MALIGNE 196
1. Limfomul Hodkin 196
2. Limfomele maligne nehodkiniene 208

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul X: NOŢIUNI DE TRANSFUZIOLOGIE 219
1. Noţiuni de imunologie transfuzională 219
1.1. Grupele Eritrocitare. Noţiuni generale 219
1.2. Sistemele de grupe eritrocitare 220
1.3. Antigenele leucocitare. Sistemul HLA 224
1.4. Antigenele plachetare 225
1.5. Semnificaţia clinică a grupelor sanguine 226
2. Transfuzia de sînge 227
2.1. Transfuzia de sînge integral şi eritrocite 227
2.2. Transfuzia de granulocite 228
2.3. Transfuzia de trombocite 229
2.4. Transfuzia de plasmă şi preparate de plasmă 230
3. Complicaţiile transfuziilor de sînge şi preparate de sînge 231
3.1. Reacţiile febrile 232
3.2. Reacţii alergice 232
3.3. Hipervolemia 232
3.4. Reacţiile hemolitice 233
3.5. Embolia gazoasă 235
3.7. Reacţii datorate infectării produselor de sînge 235
3.8. Transmiterea de boli contagioase 235
3.9. Hemosideroza postransfuzională 236
3.10. Complicaţiile transfuziilor masive 236
3.11. Purpura postransfuzională 236

Capitolul XI: TRANSPLANTUL MEDULAR - ASPECTE GENERALE. INDICAŢII ŞI COMPLICAŢII 237
Indicaţiile transplantului medular 240
Complicaţiile transplantului medular 244

Valori normale ale parametrilor utilizaţi mai frecvent în hematologie 249
1. Hemograma 249
2. Medulagrama 250
3. Coloraţiile citochimice utilizate mai frecvent în hematologie 250
4. Electroforeza hemoglobinei 251
5. Teste utilizate în anemiile hemolitice 251
6. Fierul 251
7. Vitamina B_{12} şi acidul folic 251
8. Imunoglobulinele serice 252
9. Testele de explorare a hemostazei 252

Scanned with OKEN Scanner